

511,155

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
23. Oktober 2003 (23.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/087086 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 401/06**,  
A61K 31/404, A61P 43/00, C07D 405/12, 209/42, 471/04,  
417/12, 401/12, 401/14

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/03806

(22) Internationales Anmeldedatum:  
11. April 2003 (11.04.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 17 006.1 16. April 2002 (16.04.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter  
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SCHADT, Oliver**  
[DE/DE]; Eschenstrasse 32, 63517 Rodenbach (DE).  
**BÖTTCHER, Henning** [DE/DE]; Stiftstrasse 12, 64287  
Darmstadt (DE). **LEIBROCK, Joachim** [DE/DE];

Muehlstrasse 91 a, 64319 Pfungstadt (DE). **SCHIE-  
MANN, Kai** [DE/DE]; Muehlstrasse 50, 64297 Darm-  
stadt (DE). **HEINRICH, Timo** [DE/DE]; Roemerhofs-  
trasse 6, 64823 Gross-Umstadt (DE). **HÖLZEMANN,**  
**Günter** [DE/DE]; Gutenbergstrasse 6B, 64342 See-  
heim-Jugenheim (DE). **VAN AMSTERDAM, Christoph**  
[DE/DE]; Schepp Allee 47, 64295 Darmstadt (DE).  
**BARTOSZYK, Gerd** [DE/DE]; Kreuzstrasse 57, 64331  
Weiterstadt (DE). **SEYFRIED, Christoph** [DE/DE];  
Mathildenstrasse 6, 64342 Seeheim-Jugenheim (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH**;  
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

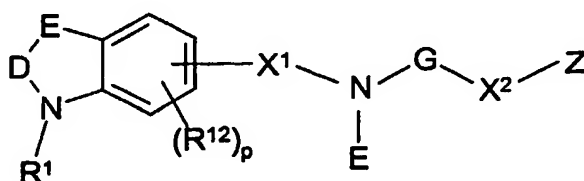
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED INDOLES

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE INDOLE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to substituted indoles of formula (I) and to their physiologically safe derivatives and salts, wherein R<sup>1</sup>, D, E, R<sup>12</sup>, p, X<sup>1</sup>, E, G, X<sup>2</sup> and Z have the meanings as cited in Claim 1. These substituted indoles and their physiologically safe derivatives and salts have particular effects on the central nervous system, above all, effects that inhibit 5HT-resumption and 5 HTx-agonistic

and/or antagonistic effects and, in particular, serotonin, agonistic and antagonistic properties, and can be used as antipsychotics, antidepressants, anxiolytics and/or antihypertensives. These compositions can also be used as excitatory amino acid antagonists for fighting neurodegenerative diseases including cerebrovascular diseases, epilepsy, schizophrenia, Alzheimer's disease, Parkinson's disease or Huntington's disease, cerebral ischemias, infarcts or psychoses.

(57) Zusammenfassung: Substituierte Indole der Formel (I), sowie dessen physiologisch unbedenklichen Derivate und Salze, worin R<sup>1</sup>, D, E, R<sup>12</sup>, p, X<sup>1</sup>, E, G, X<sup>2</sup> und Z die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, zeigen besondere Wirkungen auf das Zentralnervensystem, vor allem 5HT-Wiederaufnahme hemmende und 5 HTx-agonistische und/oder - antagonistische Wirkungen und insbesondere serotonin- agonistische und -antagonistische Eigenschaften und können als Antipsychotika, Neuroleptika, Antidepressiva, Anxiolytika und/oder Antihypertonika eingesetzt werden. Ferner können sie als exzitatorische Aminosäuren-Antagonisten zur Bekämpfung von neurodegenerativen Erkrankungen einschliesslich cerebrovaskulären Krankheiten, Epilepsie, Schizophrenie, der Alzheimer-, der Parkinson- bzw. der Huntington-Krankheit, cerebralen Ischämien, Infarkten oder Psychosen eingesetzt werden.

WO 03/087086 A2



TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

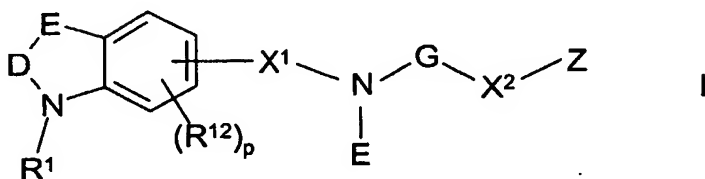
*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

**Veröffentlicht:**

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

## Substituierte Indole

Die Erfindung betrifft substituierte Indole der Formel I



worin

$R^1$  für H, A oder  $SO_2A$ ,

A für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, Alkenyl mit 2 bis 10 C-Atomen oder Alkoxyalkyl mit 2 bis 10 C-Atomen, und

D-E für  $R^2C=CR^4$  oder  $R^2R^3C-CR^4R^5$  steht,

worin

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  unabhängig ausgewählt sind unter  
H, A, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, Hal,  $CH_2Hal$ ,  $CH(Hal)_2$ ,  
 $C(Hal)_3$ ,  $NO_2$ ,  $(CH_2)_nCN$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)_2$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)Ar$ ,  
 $(CH_2)_nN(R^6)Het$ ,  $(CH_2)_nN(Ar)_2$ ,  $(CH_2)_nN(Het)_2$ ,  $(CH_2)_nCOOR^6$ ,  
 $(CH_2)_nCOOAr$ ,  $(CH_2)_nCOOHet$ ,  $(CH_2)_nCON(R^6)_2$ ,  
 $(CH_2)_nCON(R^6)Ar$ ,  $(CH_2)_nCON(R^6)Het$ ,  $(CH_2)_nCON(Ar)_2$ ,  
 $(CH_2)_nCON(Het)_2$ ,  $(CH_2)_nNR^6COR^6$ ,  $(CH_2)_nNR^6CON(R^6)_2$ ,  
 $(CH_2)_nNR^6SO_2A$ ,  $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$ ,  $(CH_2)_nSO_2NR^6(CH_2)_mAr$ ,  
 $(CH_2)_nSO_2NR^6(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nS(O)_wR^6$ ,  $(CH_2)_nS(O)_wAr$ ,  
 $(CH_2)_nS(O)_wHet$ ,  $(CH_2)_nOOCR^6$ ,  $(CH_2)_nHet$ ,  $(CH_2)_nAr$ ,  
 $(CH_2)_nCOR^6$ ,  $(CH_2)_nCO(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nCO(CH_2)_mHet$ ,

$(CH_2)_nCOO(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nCOO(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nOR^6$ ,  
 $(CH_2)_nO(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nO(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nSR^6$ ,  
 $(CH_2)_nS(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nS(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)(CH_2)_mAr$ ,  
 $(CH_2)_nN(R^6)(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nSO_2N(R^6)(CH_2)_mAr$ ,  
5  $(CH_2)_nN(R^6)SO_2(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nSO_2N(R^6)(CH_2)_mHet$ ,  
 $(CH_2)_nN(R^6)SO_2(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nCON(R^6)(CH_2)_mAr$ ,  
 $(CH_2)_nN(R^6)CO(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nCON(R^6)(CH_2)_mHet$ ,  
 $(CH_2)_nN(R^6)CO(CH_2)_mHet$ ,  $CH=N-OA$ ,  $CH_2CH=N-OA$ ,  
 $(CH_2)_nNHOA$ ,  $(CH_2)_nCH=N-Het$ ,  $(CH_2)_nOCOR^6$ ,  
10  $(CH_2)_nOC(O)N(R^6)_2$ ,  $(CH_2)_nOC(O)NR^6(CH_2)_mAr$ ,  
 $(CH_2)_nOC(O)NR^6(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nNR^6COOR^6$ ,  
 $(CH_2)_nNR^6COO(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nNR^6COO(CH_2)_mHet$ ,  
 $(CH_2)_nN(R^6)CH_2CH_2OR^6$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)CH_2CH_2OCF_3$ ,  
 $(CH_2)_nN(R^6)C(R^6)HCOOR^6$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)CH_2COHet$ ,  
15  $(CH_2)_nN(R^6)CH_2Het$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)CH_2CH_2N(R^6)CH_2COOR^6$ ,  
 $(CH_2)_nN(R^6)CH_2CH_2N(R^6)_2$ ,  $CH=CHCOOR^6$ ,  
 $CH=CHCH_2NR^6Het$ ,  $CH=CHCH_2N(R^6)_2$ ,  $CH=CHCH_2OR^6$ ,  
 $(CH_2)_nN(COOR^6)COOR^6$ ,  $(CH_2)_nN(CONH_2)COOR^6$ ,  
 $(CH_2)_nN(CONH_2)CONH_2$ ,  $(CH_2)_nN(CH_2COOR^6)COOR^6$ ,  
20  $(CH_2)_nN(CH_2CONH_2)COOR^6$ ,  $(CH_2)_nN(CH_2CONH_2)CONH_2$ ,  
 $(CH_2)_nCHR^6COR^6$ ,  $(CH_2)_nCHR^6COOR^6$ ,  $(CH_2)_nCHR^6CH_2OR^6$ ,  
 $(CH_2)_nOCN$  oder  $(CH_2)_nNCO$  steht, worin

25  $R^6$  unabhängig ausgewählt ist unter H, A oder Cycloalkyl mit 3  
bis 7 C-Atomen,

30  $Het$  für einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch  
A, Hal,  $NO_2$ , CN,  $OR^6$ ,  $N(R^6)_2$ ,  $COOR^6$ ,  $CON(R^6)_2$ ,  $NR^6COR^6$ ,  
 $NR^6CON(R^6)_2$ ,  $NR^6SO_2A$ ,  $COR^6$ ,  $SO_2N(R^6)_2$ ,  $S(O)_wA$   
und/oder  $OOCR^6$  substituierten, gesättigten, ungesättigten o-  
der aromatischen mono- oder bicyclischen heterocyclischen  
Rest steht,

- 5           Ar       für einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch  
A, Hal, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COOR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>,  
NR<sup>6</sup>CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>w</sub>A  
und/oder OOCR<sup>6</sup> substituierten aromatischen Kohlenwas-  
serstofferest mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen steht,
- w       für 0, 1, 2 oder 3, und
- 10          n, m      unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 stehen;
- X<sup>1</sup>      für (CHR<sup>7</sup>)<sub>g</sub>, oder (CHR<sup>7</sup>)<sub>h</sub>-Q-(CHR<sup>8</sup>)<sub>k</sub> steht, worin
- 15          Q       ausgewählt ist unter O, S, N-R<sup>6</sup>, (O-CHR<sup>7</sup>)<sub>g</sub>, (CHR<sup>7</sup>-O)<sub>g</sub>,  
CR<sup>9</sup>=CR<sup>10</sup>, (O-CHR<sup>9</sup>CHR<sup>10</sup>)<sub>g</sub>, (CHR<sup>9</sup>CHR<sup>10</sup>-O)<sub>g</sub>, C=O, C=S,  
C=NR<sup>6</sup>, CH(OR<sup>6</sup>), C(OR<sup>6</sup>)(OR<sup>6</sup>), C(=O)O, OC(=O), OC(=O)O,  
C(=O)N(R<sup>6</sup>), N(R<sup>6</sup>)C(=O), C(=S)N(R<sup>6</sup>), N(R<sup>6</sup>)C(=S),  
OC(=O)N(R<sup>6</sup>), N(R<sup>6</sup>)C(=O)O, CH=N-O, CH=N-NR<sup>6</sup>,  
OC(O)NR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>C(O)O, S=O, SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup> und NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>.
- 20          g       für 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 steht,
- h, k      unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 stehen,  
und
- 25          R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> und R<sup>12</sup> unabhängig ausgewählt sind unter für den für  
R<sup>2</sup> bis R<sup>5</sup> angegebenen Bedeutungen;
- p       für 0, 1, 2 oder 3
- 30          E       H, A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-  
Atomen bedeutet,

5. G einen gegebenenfalls substituierten Alkylenrest mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet, wobei die Substituenten ausgewählt sind unter den für  $R^4$  angegebenen Bedeutungen,
- oder
- E und
- 10 G zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, für einen unsubstituierten oder substituierten 5-, 6- oder 7-gliedrigen, mono- oder bicyclischen Heterocyclus stehen, der 1, 2 oder 3 weitere Heteroatome, ausgewählt unter N, O und S, aufweisen kann,
- 15  $X^2$  für eine Bindung steht oder unabhängig unter den für  $X^1$  angegebenen Bedeutungen ausgewählt ist,
- 20 Z H bedeutet oder für einen gesättigten, ein- oder mehrfach ethylenisch ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus mit 5 bis 10 C-Atomen oder einen gesättigten, ein- oder mehrfach ethylenisch ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 4 bis 9 C-Atomen steht, wobei der Carbocyclus oder der Heterocyclus ein- oder mehrfach substituiert sein kann,
- 25 wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sind unter den von H verschiedenen Bedeutungen von  $R^2$  bis  $R^5$ , und wobei der Heterocyclus 1 bis 4 Heteroatome, unabhängig voneinander ausgewählt unter N, O und S, enthält,
- 30 und
- Hal für F, Cl, Br oder I steht,

sowie deren Salze und Solvate, bevorzugt deren physiologisch verträgliche Salze und Solvate und insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze.

5

Benzylpiperidinderivate mit hoher Affinität zu Bindungsstellen von Aminosäure-Rezeptoren sind z.B. aus der EP 0 709 384 A1 bekannt.

10

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die ein verbessertes Wirkprofil aufweisen, zum Beispiel eine höhere Wirksamkeit, eine höhere Selektivität oder ein breiteres Anwendungsprofil und/oder geringere Nebenwirkungen. Die neue Verbindungen sollen vorzugsweise einfach und kostengünstig herstellbar sein und sich insbesondere zur Herstellung von

15

Arzneimitteln eignen.

Überraschend wurde gefunden, dass die Aufgabe durch die Verbindungen der Formel I gelöst wird. Insbesondere wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle

20

pharmakologische Eigenschaften besitzen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen besondere Wirkungen auf das Zentralnervensystem, vor allem 5HT-Wiederaufnahme hemmende und 5 HT<sub>x</sub>-agonistische und/oder -antagonistische Wirkungen, wobei unter

25

HT<sub>x</sub> vorzugsweise HT<sub>1A</sub>, HT<sub>1D</sub>, HT<sub>2A</sub> und/oder HT<sub>2C</sub> zu verstehen ist.

Da die Verbindungen die Serotonin-Wiederaufnahme hemmen, eignen sie sich insbesondere als Antipsychotika, Neuroleptika, Antidepressiva, Anxiolytika und/oder Antihypertonika. Die Verbindungen zeigen serotonin-agonistische und -antagonistische Eigenschaften. Sie hemmen die Bindung

30

von tritierten Serotoninliganden an hippocampale Rezeptoren (Cossery et al., European J. Pharmacol. 140 (1987), 143–155) und die synaptosomale

Serotoninwiederaufnahme (Sherman et al., Life Sci. 23 (1978) , 1863–1870). Außerdem treten Veränderungen der DOPA-Akkumulation im Striatum und der 5-HT-Akkumulation in verschiedenen Gehirnregionen auf (Seyfried et al., European J. Pharmacol. 160 (1989), 31–41). Die 5-HT<sub>1A</sub>-antagonistische Wirkung wird in vitro z. B. durch Hemmung der durch 8-OH-DPAT-verursachten Aufhebung der elektrisch induzierten Kontraktion des Meerschweinchenileums nachgewiesen (Fozard und Kilbinger, Br. J. Pharmacol. 86 (1985) 601P). Ex-vivo dient zum Nachweis der 5-HT<sub>1A</sub>-antagonistischen Wirkung die Hemmung der durch 8-OH-DPAT verminderten 5-HTP-Akkumulation (Seyfried et al., European J. Pharmacol. 160 (1989), 31–41) und die Antagonisierung der durch 8-OH-DPAT- induzierten Effekte im Ultraschallvokalisationstest (DeVry, Psychopharmacol. 121 (1995), 1–26). Zum ex-vivo Nachweis der Serotoninwiederaufnahmehemmung kann die synaptosomale Aufnahmehemmung (Wong et al., Neuropsychopharmacol. 8 (1993), 23–33) und der p-Chloramphetamin-antagonismus (Fuller et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 212 (1980), 115–119) herangezogen werden. Weiterhin treten analgetische und blutdrucksenkende Wirkungen auf.

Die Verbindungen sind daher geeignet für die Behandlung von Schizophrenie, kognitiven Defiziten, Angst, Depressionen, Übelkeit, tardiver Dyskinesien, Magen-Darm-Trakt-Störungen, Lernstörungen, altersabhängigen Erinnerungsstörungen, Psychosen und zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (OCD) und Essstörungen (z. B. Bulimie). Sie zeigen Wirkungen auf das Zentralnervensystem, vor allem zusätzliche 5-HT<sub>1A</sub>-agonistische und 5-HT-Reuptake hemmende Wirkungen. Ebenso eignen sie sich zur Prophylaxe und zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (apoplexia cerebri) wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien sowie zur Behandlung extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen von Neuroleptika sowie des Morbus Parkinson.



Die Verbindungen der Formel I eignen sich daher sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin zur Behandlung von Funktionsstörungen des Zentralnervensystems sowie von Entzündungen. Sie können zur Prophylaxe und zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (a-  
5 poplexia cerebri) wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien sowie zur Behandlung extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen von Neuroleptika sowie des Morbus Parkinson, zur akuten und symptomatischen Therapie der Alzheimer Krankheit sowie zur Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose verwendet werden. Ebenso eignen sie sich als Therapeutika zur  
10 Behandlung von Hirn- und Rückenmarkstraumata. Sind sie jedoch auch geeignet als Arzneimittelwirkstoffe für Anxiolytika, Antidepressiva, Antipsychotika, Neuroleptika, Antihypertonika und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten, Schlafstörungen, tardiver Dyskinesien, Lernstörungen, altersabhängiger Erinnerungsstörungen, Essstörungen wie Bulimie und/oder Sexualfunktionsstörungen.  
15

Besonders bevorzugt zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine hohe Bioverfügbarkeit und/oder sind in der Lage sind, den Serotoninspiegel im Gehirn deutlich zu erhöhen.  
20

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher erfindungsgemäße Verbindungen als Arzneimittel oder Arzneimittelwirkstoff.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Medikaments zur  
25 Prophylaxe und/oder Therapie von Erkrankungen, bei denen 5HT eine Rolle spielt.

Diese Erkrankungen sind vorzugsweise ausgewählt unter Depressionen, Schlaganfall, cerebrale Ischämien, extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen von Neuroleptika sowie des Morbus Parkinson, Alzheimer Krankheit, amyotrophe Lateralsklerose, Hirn- und Rückenmarkstraumata,  
30

Zwangsverhalten, Schlafstörungen, tardiver Dyskinesien, Lernstörungen, altersabhängiger Erinnerungsstörungen, Essstörungen wie Bulimie und/oder Sexualfunktionsstörungen.

5      Ferner zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen vorzugsweise eine besonders hohe Affinität zu Bindungsstellen von Aminosäure-Rezeptoren, insbesondere zur Ifenprodil-Bindungsstelle am NMDA-Rezeptor (NMDA = N-Methyl-D-aspartat), die die Polyamin-Bindungsstelle allosterisch moduliert.

10

Der Bindungstest für [ $^3\text{H}$ ]-Ifenprodil kann nach der Methode von Schoemaker et al., Eur. J. Pharmacol. 176, 249-250 (1990) durchgeführt werden. Die Verbindungen eignen sich zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen einschließlich cerebrovaskulären Krankheiten. Ebenso können die neuen Verbindungen als Analgetikum oder Anxiolytikum sowie zur Behandlung von Epilepsie, Schizophrenie, der Alzheimer-, der Parkinson- bzw. der Huntington-Krankheit, cerebralen Ischämien oder Infarkten verwendet werden. Ferner eignen sie sich zur Behandlung von Psychosen, bedingt durch überhöhte Aminosäurespiegel.

20

Der [ $^3\text{H}$ ]-CGP-39653-Bindungstest für die Glutamat-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors kann beispielsweise nach der Methode von M.A.Stills et al., beschrieben in Eur. J. Pharmacol. 192, 19-24 (1991), durchgeführt werden. Der Test für die Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors ist durchführbar nach der Methode von M.B. Baron et al., beschrieben in Eur. J. Pharmacol. 206, 149-154 (1991).

25

Die Wirkung gegen Morbus Parkinson, d.h. die Potenzierung des L-DOPA-induzierten kontralateralen Drehens bei hemiparkinsonischen Ratten, ist nach der Methode von U. Ungerstedt und G.W. Arbuthnott, Brain Res. 24, 485 (1970) nachweisbar.

30

Besonders geeignet ist die Verbindung zur Behandlung oder Prophylaxe von Schlaganfällen sowie zum Schutz vor und zur Behandlung von Hirn-ödem und Unterversorgungszuständen des Zentralnervensystems, vor allem Hypoxie oder Anoxie.

5

Die genannten Wirkungen können außerdem nach den Methoden nachgewiesen oder überprüft werden, wie sie in den folgenden Literaturstellen beschrieben sind:

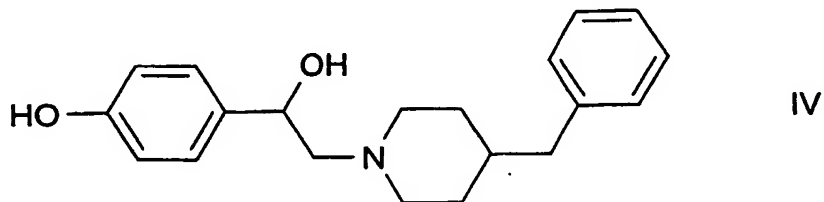
J.W. McDonald, F.S. Silverstein und M.V. Johnston, Eur. J. Pharmacol. 140, 359 (1987); R. Gill, A.C. Foster und G.N. Woodruff, J. Neurosci. 7, 3343 (1987); J.B. Bederson et al., Stroke, 17, 472-476 (1986); S. Brint et al., J. Cereb. Blood Flow Metab. 8, 474-485 (1988).

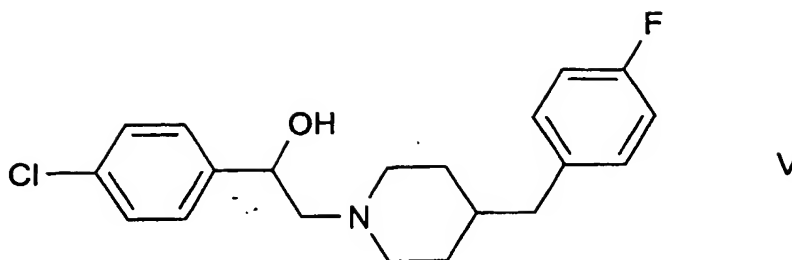
Aus den nachfolgend aufgeführten Literaturstellen sind verschiedene Antagonisten bekannt, die verschiedene Bindungsstellen des NMDA-Rezeptors blockieren können:

W. Danysz, C.G. Parsons, I. Bresink und G. Quack, Drug, News & Perspectives 8, 261 (1995), K.R. Gee, Exp. Opin. Invest. Drugs 3, 1021 (1994) und J.J. Kulagowski und L.L. Iversen, J. Med. Chem. 37, 4053 (1994).

Ifenprodil und Eliprodil der Formeln IV bzw. V können den NMDA-Rezeptor blockieren, indem sie eine Wechselwirkung mit der modulatorischen Polyamin-Bindungsstelle eingehen (C.J. Carter, K.G.Lloyd, B. Zivkovic und B. Scatton, J. Pharmacol. Exp. Ther. 253, 475 (1990)).

30





10 Da Ifenprodil und Eliprodil mit der Polyamin-Bindungsstelle am NMDA-Rezeptor wechselwirken, kann die antagonistische Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen in einem Spermin-stimulierten [ $^3\text{H}$ ]MK-801 (Dizocilpine) - Bindungstest ermittelt werden.

15 In der Gegenwart von Sättigungskonzentrationen von Glycin und NMDA, kann Spermin noch die Bindung von MK-801 erhöhen, die durch Ifenprodil, Eliprodil und ganz besonders wirksam durch die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibiert wird.

20 Zusätzlich können die erfindungsgemäßen Verbindungen in einem [ $^3\text{H}$ ]GABA ( $\gamma$ -Aminobuttersäure) - Freisetzungstest, analog J. Dreijer, T. Honoré und A. Schousboe, J. Neurosci. 7, 2910 (1987), der als in-vitro-Modell die antagonistische Funktion in der Zelle beschreibt, getestet werden.

25 Gegenstand der Erfindung sind demgemäß die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze als Antagonisten an Rezeptoren von exzitatorischen Aminosäuren, wie z.B. Glutaminsäure bzw. deren Salze.

30 Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Glycin-Transporter-Inhibitor

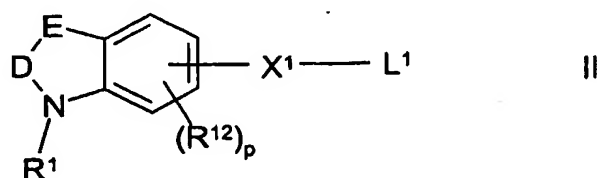
Gegenstand der Erfindung sind insbesondere die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer unbedenklichen Salze, als exzitatorische Aminosäuren-Antagonisten zur Bekämpfung von neurodegenerativen Erkrankungen einschließlich cerebrovaskulären Krankheiten, Epilepsie, Schizophrenie, der Alzheimer-, der Parkinson- bzw. der Huntington-Krankheit, cerebralen Ischämien, Infarkten oder Psychosen.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von neurodegenerativen Erkrankungen einschließlich cerebrovaskulären Krankheiten, Epilepsie, Schizophrenie, der Alzheimer-, der Parkinson- bzw. der Huntington-Krankheit, cerebralen Ischämien, Infarkten oder Psychosen.

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoff in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel II

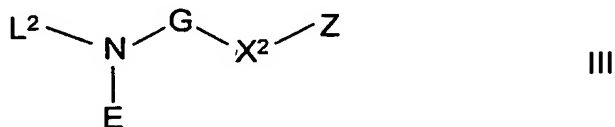


worin

$L^1$  Cl, Br, I, OH, eine reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe oder eine Diazoniumgruppe bedeutet und  $R^1$ , D, E,  $R^{12}$ , p und X die

vor- und nachstehend für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben,

b) mit einer Verbindung der Formel III,



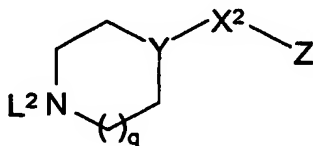
worin

$\text{L}^2$  H oder ein Metallion bedeutet und E, G,  $\text{X}^2$  und Z die vor- und nachstehend für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, und gegebenenfalls

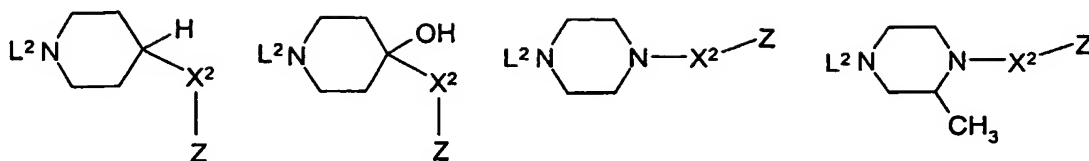
d) die erhaltene Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Verbindung der Formel III ausgewählt unter Verbindungen der Formel



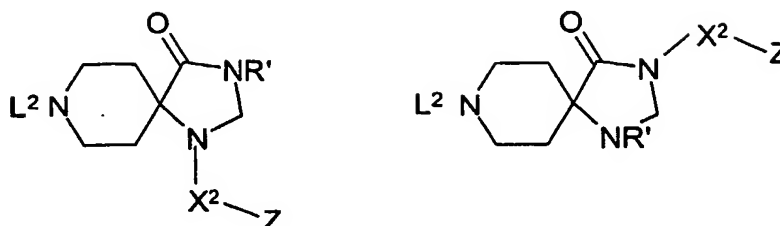
worin  $\text{L}^2$ , q, Y,  $\text{X}^2$  und Z wie vorstehend und nachstehend definiert sind.

Besonders bevorzugt ist die Verbindung der Formel VI ausgewählt unter Verbindungen der Formeln



5

und



10

oder den Thioamiden davon,

15

worin  $L^2$ ,  $X^2$  und  $Z$  wie vorstehend und nachstehend definiert sind und  $R'$  für H, A,  $(CH_2)_n$ Het,  $(CH_2)_n$ Ar, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen oder  $SO_2A$  steht.

20

Das erfindungsgemäße Verfahren kann im Sinne einer Eintopfreaktion durchgeführt werden, d. h. auf Isolierungs- und/oder Reinigungsschritte wird so weit wie möglich verzichtet und nur das gewünschte Endprodukt, d. h. in der Regel eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein pharmazeutisch verwendbares Derivat davon, gereinigt und/oder isoliert. Alternativ kann nach jedem der genannten Reaktionsschritte ein Reinigungs- und/oder Isolierungsschritt durchgeführt werden. Auch gemischte Formen der vorstehend beschriebenen Verfahrensweisen sind denkbar. Geeignete Reinigungs- und Isolierungsschritte sind dem Fachmann bekannt, z. B. aus Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart.

30

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.

5 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bedeutet Alkyl einen linearen oder verzweigten Alkylrest, vorzugsweise einen unverzweigten Alkylrest, der 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome, vorzugsweise 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atome aufweist und ein- oder mehrfach mit Halogen (Hal), z. B. perfluoriert, sein kann. Wenn ein Alkylrest mit Halogen substituiert ist,  
10 weist er vorzugsweise, abhängig von der Anzahl der Kohlenstoffatome des Alkylrests, 1-, 2, 3, 4 oder 5 Halogenatome auf. So kann beispielsweise eine Methylgruppe (Alkylrest mit 1 Kohlenstoffatom) 1-, 2- oder 3-fach mit Halogen substituiert sein, und eine Ethylgruppe (Alkylrest mit 2 Kohlenstoffatomen) 1-, 2-, 3-, 4- oder 5-fach mit Halogen substituiert sein.  
15 Für Alkylgruppen mit mehr als 2 Kohlenstoffatomen gilt vorzugsweise das gleiche wie für Ethylgruppen. Besonders bevorzugt steht Alkyl für Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt für Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch für n-Pentyl, neo-Pentyl, Isopentyl oder Hexyl.

20 Der Ausdruck "Alkenyl" umfasst vorzugsweise ein- oder mehrfach ethylenisch ungesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffreste mit 2 bis 10 und insbesondere 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, und insbesondere Allyl, 2- oder 3-Butenyl, Isobutenyl, sek.-Butenyl, ferner bevorzugt ist  
25 4-Pentenyl, iso-Pentenyl oder 5-Hexenyl.

Der Ausdruck "Alkoxy" steht vorzugsweise für Reste der Formel -O-Alkyl, worin Alkyl die vorstehend genannte Bedeutung hat, oder, wenn zwei Alkoxyreste an benachbarte (vicinale) Kohlenstoffatome gebunden sind, für  
30 -O-Alkylen-O-, worin Alkylen die vorstehend genannte Bedeutung hat. Bevorzugte Alkoxyreste der Formel -O-Alkyl sind Methoxy, Ethoxy und Pro-



poxy. Bevorzugte Alkoxyreste der Formel -O-Alkylen-O- sind -O-CH<sub>2</sub>-O-,  
-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O- und -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-.

5 Der Ausdruck "Alkoxyalkyl" umfaßt vorzugsweise geradkettige Reste der  
Formel C<sub>u</sub>H<sub>2u+1</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>, worin u und v jeweils unabhängig voneinander 1  
bis 6 bedeuten. Besonders bevorzugt ist u = 1 und v = 1 bis 4.

10 Der Ausdruck "Aryl" umfasst vorzugsweise einen unsubstituierten oder ein-  
oder mehrfach substituierten Benzolring, z.B. einen unsubstituierten oder  
substituierten Phenylrest oder ein unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach  
substituiertes System aus Benzolringen, wie zum Beispiel Anthracen-,  
Phenanthren- oder Napthalen-Ringsysteme. Beispiele für geeignete Sub-  
stituenten umfassen Alkyl-, Alkoxy-, Oxo-, Hydroxy-, Mercapto-, Amino-,  
Nitro-, Cyano- und Halogen-Reste.

15 Der Ausdruck "Aryl" umfasst vorzugsweise ein unsubstituiertes oder ein  
ein- oder mehrfach substituiertes aromatisches Ringsystem, z. B. einen  
unsubstituierten oder substituierten Phenylrest oder ein unsubstituiertes o-  
der ein- oder mehrfach substituiertes System aus Benzolringen, wie zum  
20 Beispiel Anthracen-, Phenanthren- oder Napthalen-Ringsysteme. Beispiele  
für geeignete Substituenten umfassen Alkyl-, Alkoxy-, Oxo-, Hydroxy-,  
Mercapto-, Amino-, Nitro-, Cyano- und Halogen-Reste.

25 Der Ausdruck "Aralkyl" umfasst vorzugsweise einen Arylrest wie obenste-  
hend definiert, verbunden mit einem Alkylrest wie obenstehend definiert.  
Beispiele für geeignete Aralkylreste umfassen, sind aber nicht beschränkt  
auf, Benzyl, Phenylpropyl, Phenylbutyl und dergleichen.

30 Ar steht vorzugsweise für einen unsubstituierten oder ein- oder mehrfach  
durch A, Hal, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COOR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>,  
NR<sup>6</sup>CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>, S(O)<sub>w</sub>A und/oder OOCR<sup>6</sup> sub-

stituierten Arylrest und insbesondere für unsubstituiertes oder wie vorstehend substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl.

Het ist vorzugsweise ein unsubstituierter oder einfach oder mehrfach durch  
5 A, Hal, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COOR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>,  
NR<sup>6</sup>CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>, S(O)<sub>w</sub>A und/oder OOCR<sup>6</sup> sub-  
stituierten, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer mono- oder bicycli-  
scher heterocyclischer Rest. Bevorzugt bedeutet Het unsubstituierten oder  
wie vorstehend beschrieben substituierten Rest, ausgewählt unter  
10 1-Piperidyl, 1-Piperazyl, 1-(4-Methyl)-piperazyl, 4-Methylpiperazin-1-  
ylamin, 4-Morpholinyl, 1-Pyrrolidinyl, 1-Pyrazolidinyl 1-(2-Methyl)-  
pyrazolidinyl, 1-Imidazolidinyl oder 1-(3-Methyl)-imidazolidinyl, Thiophen-2-  
yl oder Thiophen-3-yl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 2-, 4- o-  
der 5-Thiazolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, 2- oder 4-Pyridazyl, 2-, 4- oder 5-  
15 Pyrimidyl, 2- oder 3-Pyrazinyl.

Der Rest Z steht vorzugsweise für einen 5- oder 6-gliedrigen, mehrfach e-  
thylenisch ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus, der ein- oder  
mehrfach, vorzugsweise 1- bis 3-fach substituiert sein kann, wobei die  
20 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sind unter den von H  
verschiedenen Bedeutungen von R<sup>4</sup>, oder bevorzugt ausgewählt sind unter  
A, insbesondere Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6  
Kohlenstoffatomen und Alkoxyalkyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hal,  
insbesondere F und Cl, NO<sub>2</sub>, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>,  
25 NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>, S(O)<sub>w</sub>A, OOCR<sup>6</sup> und  
C(NH)NOH. Beispiele für carbocyclische Reste Q sind Cyclopentadienyl,  
Cyclohexadienyl, Phenyl, Naphthyl, insbesondere 1-Naphthyl und 2-  
Naphthyl, und Biphenyl, die wie vorstehend/nachstehend beschrieben  
substituiert sein können. Bevorzugt als carbocyclischer Rest Z ist Phenyl  
30 und besonders bevorzugt substituiertes Phenyl, insbesondere 4-  
Alkylphenyl, wie 4-Tolyl (4-Methylphenyl), 4-Alkoxyphenyl, wie 4-  
Methoxyphenyl, 3,4-Dialkoxyphenyl, wie 3,4-Dimethoxyphenyl und 3,4-

Methylenedioxyphenyl, und 4-Halogenphenyl, wie 4-Fluorphenyl und 4-Chlorphenyl.

Alternativ steht der Rest Z vorzugsweise für einen 5- oder 6-gliedrigen,  
5 mehrfach ethylenisch ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der 1  
bis 4 Heteroatome, unabhängig voneinander ausgewählt unter N, O und S,  
enthalten kann und ein- oder mehrfach, vorzugsweise 1- bis 3-fach sub-  
stituiert sein kann, wobei die Substituenten unabhängig voneinander aus-  
gewählt sind unter den von H verschiedenen Bedeutungen von  $R^4$ , oder  
10 bevorzugt ausgewählt sind unter A, insbesondere Alkyl mit 1 bis 6 Kohlen-  
stoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und Alkoxyalkyl mit 2  
bis 6 Kohlenstoffatomen, Hal, insbesondere F und Cl,  $NO_2$ ,  $OR^6$ ,  $N(R^6)_2$ ,  
 $CN$ ,  $COOR^6$ ,  $CON(R^6)_2$ ,  $NR^6COR^6$ ,  $NR^6CON(R^6)_2$ ,  $NR^6SO_2A$ ,  $COR^6$ ,  
 $SO_2NR^6$ ,  $S(O)_wA$ ,  $OOOR^6$  und  $C(NH)NOH$ . Beispiele für heterocyclische  
15 Reste Q sind Furanyl, Thiophenyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl,  
Tetrazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Oxopyridyl, Thiadi-  
azolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyridazyl, Pyrazinyl, Pyrimidyl, Chinoliny, Iso-  
chinoliny, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Benzo[1,4]dioxiny, 2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxiny,  
Benzothiadiazolyl, Chromenyl, 2-Oxo-  
20 chromenyl, Indolyl und Indazolyl, die wie vorstehend/nachstehend be-  
schrieben substituiert sein können. Besonders bevorzugt als heterocycli-  
scher Rest Z ist gegebenenfalls substituiertes Furanyl, Thiophenyl, Pyrro-  
lyl, Pyridyl, Pyridazyl, Pyrazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidyl, Benzofuranyl, 2-Oxo-  
chromenyl, Indolyl, Benzothiadiazolyl, Chinoliny, 2,3-Dihydro-  
25 benzo[1,4]dioxiny und Benzo[d]isothiazolyl.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind bevorzugt Verbindungen der  
Formel I wie vorstehend beschrieben, worin  $R^1$ , p, E, G und Z die vorste-  
hend und nachstehend genannten Bedeutungen aufweisen, und worin

30

A für geradkettiges Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder verzweigtes  
Alkyl mit 3 bis 6 C-Atomen, und

D-E für  $R^2C=CR^4$  oder  $R^2R^3C-CR^4R^5$ , insbesondere für  $R^2C=CR^4$ , steht,

worin  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^5$  unabhängig ausgewählt sind unter H, A und Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, und

5  $R^4$  für Hal,  $CH_2Hal$ ,  $CH(Hal)_2$ ,  $C(Hal)_3$ ,  $NO_2$ ,  $(CH_2)_nCN$ ,  $(CH_2)_nCOOR^6$ ,  $(CH_2)_nCON(R^6)_2$ ,  $(CH_2)_nNR^6COR^6$ ,  $(CH_2)_nNR^6CON(R^6)_2$ ,  $(CH_2)_nNR^6SO_2A$ ,  $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$ ,  $(CH_2)_nS(O)_wA$ ,  $(CH_2)_nOOCR^6$ ,  $(CH_2)_nCOR^6$ ,

10  $(CH_2)_nCO(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nCO(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nCOO(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nCOO(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nOR^6$ ,  $(CH_2)_nO(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nO(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nSR^6$ ,  $(CH_2)_nS(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nS(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nSO_2N(R^6)(CH_2)_mAr$ ,

15  $(CH_2)_nN(R^6)SO_2(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nSO_2N(R^6)(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)SO_2(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nCON(R^6)(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)CO(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nCON(R^6)(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)CO(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)_2$ ,  $(CH_2)_nOCOR^6$ ,  $(CH_2)_nOC(O)N(R^6)_2$ ,  $(CH_2)_nOC(O)NR^6(CH_2)_mAr$ ,

20  $(CH_2)_nOC(O)NR^6(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nNR^6COOR^6$ ,  $(CH_2)_nNR^6COO(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nNR^6COO(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)CH_2CH_2OR^6$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)CH_2CH_2OCF_3$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)C(R^6)HCOOR^6$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)CH_2COHet$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)CH_2Het$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)CH_2CH_2N(R^6)CH_2COOR^6$ ,

25  $(CH_2)_nN(R^6)CH_2CH_2N(R^6)_2$ ,  $CH=CHCOOR^6$ ,  $(CH_2)_nN(COOR^6)COOR^6$ ,  $(CH_2)_nN(CONH_2)COOR^6$ ,  $(CH_2)_nN(CONH_2)CONH_2$ ,  $(CH_2)_nN(CH_2COOR^6)COOR^6$ ,  $(CH_2)_nN(CH_2CONH_2)COOR^6$ ,  $(CH_2)_nN(CH_2CONH_2)CONH_2$ ,  $(CH_2)_nCHR^6COR^6$ ,  $(CH_2)_nCHR^6COOR^6$  oder

30  $(CH_2)_nCHR^6CH_2OR^6$  und insbesondere für Hal,  $CH_2Hal$ ,  $CH(Hal)_2$ ,  $C(Hal)_3$ ,  $NO_2$ ,  $(CH_2)_nCN$ ,  $(CH_2)_nCOOR^6$ ,  $(CH_2)_nCON(R^6)_2$ ,  $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$  oder  $(CH_2)_nS(O)_wA$ , steht,

- m für 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 steht und
- n für 0, 1, 2 oder 3 und  
 5 insbesondere für 0 oder 1 steht;
- $X^1$  für  $(CHR^7)_g$  oder  $Q-(CHR^8)_k$  steht, worin
- Q ausgewählt ist unter O, S,  $N-R^6$ ,  $(O-CHR^7)_g$ ,  $(CHR^7-O)_g$ ,  
 10  $CR^9=CR^{10}$ ,  $(O-CHR^9CHR^{10})_g$ ,  $(CHR^9CHR^{10}-O)_g$ , C=O, C=S,  
 $C=NR^6$ ,  $C(OR^6)(OR^6)$ ,  $C(=O)O$ ,  $OC(=O)$ ,  $OC(=O)O$ ,  
 $C(=O)N(R^6)$ ,  $N(R^6)C(=O)$ ,  $OC(=O)N(R^6)$ ,  $N(R^6)C(=O)O$ ,  
 $CH=N-O$ ,  $CH=N-NR^6$ ,  $OC(O)NR^6$ ,  $NR^6C(O)O$ , S=O,  $SO_2$ ,  
 $SO_2NR^6$  und  $NR^6SO_2$ .
- 15 g für 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 und insbesondere für 2, 3 oder 4 steht,
- k für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 und insbesondere für 1, 2 oder 3  
 20 steht, und
- $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  und  $R^{10}$  unabhängig ausgewählt sind unter für den  
 für  $R^2$  bis  $R^5$  angegebenen Bedeutungen;
- $X^2$  für eine Bindung oder unabhängig für  $(CHR^7)_g$  oder  $Q-$   
 25  $(CHR^8)_k$  steht, worin
- Q ausgewählt ist unter O, S,  $N-R^6$ ,  $(O-CHR^7)_g$ ,  $(CHR^7-O)_g$ ,  $(O-$   
 $CHR^9CHR^{10})_g$ ,  $(CHR^9CHR^{10}-O)_g$ , C=O,  $CH(OR^6)$ ,  $C(=O)O$ ,  
 $OC(=O)$ ,  $C(=O)N(R^6)$ ,  $N(R^6)C(=O)$ , S=O,  $SO_2$ ,  $SO_2NR^6$  und  
 30  $NR^6SO_2$ , wobei g in  $X^2$  vorzugsweise für 1 oder 2 und k in  $X^2$   
 vorzugsweise für 0 oder 1 steht, und

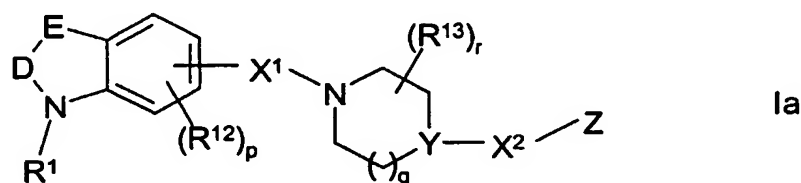
$R^{12}$  unabhängig ausgewählt ist unter den von H verschiedenen Bedeutungen von  $R^4$  und insbesondere unabhängig für F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C(NH)NOH oder SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> steht,

5

sowie deren Solvate und Salze.

Die Erfindung betrifft bevorzugt substituierte Indole der Formel Ia

10



15

worin

$R^1$ , D-E und Z die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen, und worin

20

$X^1$  für  $(CHR^7)_g$ , oder  $(CHR^7)_h-Q-(CHR^8)_k$  steht, worin

Q ausgewählt ist unter O, S, N-R<sup>6</sup>, (O-CHR<sup>7</sup>)<sub>g</sub>, (CHR<sup>7</sup>-O)<sub>g</sub>, CR<sup>9</sup>=CR<sup>10</sup>, (O-CHR<sup>9</sup>CHR<sup>10</sup>)<sub>g</sub>, (CHR<sup>9</sup>CHR<sup>10</sup>-O)<sub>g</sub>, C=O, C=S, C=NR<sup>6</sup>, CH(OR<sup>6</sup>), C(OR<sup>6</sup>)(OR<sup>6</sup>), C(=O)O, OC(=O), OC(=O)O, C(=O)N(R<sup>6</sup>), N(R<sup>6</sup>)C(=O), OC(=O)N(R<sup>6</sup>), N(R<sup>6</sup>)C(=O)O, CH=N-O, CH=N-NR<sup>6</sup>, OC(O)NR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>C(O)O, S=O, SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup> und NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>,

25

g für 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 steht,

30

- h, k unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 stehen,  
und
- 5  $R^6$  unabhängig ausgewählt ist unter H, A oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen,
- $R^7, R^8, R^9$  und  $R^{10}$  unabhängig ausgewählt sind unter für den  
für  $R^2$  bis  $R^5$  angegebenen Bedeutungen;
- 10 Y für CH, N,  $COR^{11}$ ,  $CSR^{11}$ , einen unsubstituierten oder substituieren spiro-verknüpften Carbocyclus mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen oder einen unsubstituierten oder substituierten spiro-verknüpften 5-, 6- oder 7-gliedrigen Heterocyclus mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter N, S oder O, steht,
- 15  $R^{11}$  für H, A,  $(CH_2)_nHet$ ,  $(CH_2)_nAr$  oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen steht,
- 20  $X^2$  für eine Bindung steht oder unabhängig unter den für  $X^1$  angegebenen Bedeutungen ausgewählt ist, und bevorzugt für eine Bindung oder O, S,  $N-R^7$ ,  $CH_2$  oder  $CH_2CH_2$  steht,
- p, q, r unabhängig voneinander für 0, 1, 2 oder 3
- 25 und
- Hal für F, Cl, Br oder I steht, und
- 30  $R^{12}, R^{13}$  unabhängig voneinander ausgewählt sind unter den von H verschiedenen Bedeutungen von  $R^4$  und bevorzugt unabhängig voneinander für Hal, CN,  $NO_2$ ,  $OR^6$ ,  $N(R^6)_2$ ,  $NO_2$ , CN,

$\text{COOR}^6$ ,  $\text{CON}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{NR}^6\text{COR}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{CON}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{A}$ ,  
 $\text{COR}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^6$ ,  $\text{S}(\text{O})_w\text{A}$ ,  $\text{OOCR}^6$  und/oder  $\text{C}(\text{NH})\text{NOH}$  stehen,

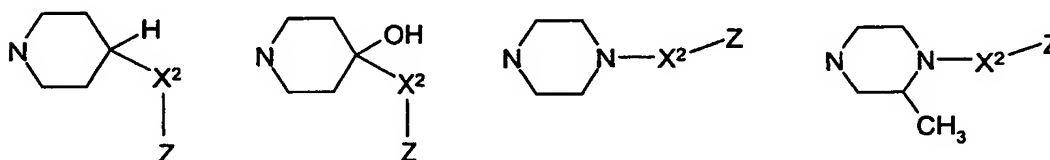
5 sowie deren Salze und Solvate, bevorzugt deren physiologisch verträgliche Salze und Solvate und insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze.

Vorzugsweise ist die Summe aus n und m größer als Null.

10

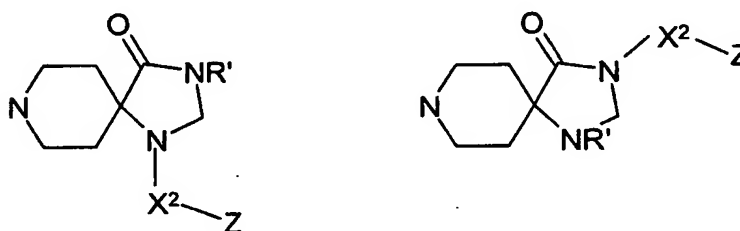
In den Verbindungen der Formel I ist die Gruppierung E-N-G- $\text{X}^2$ -Z vorzugsweise ausgewählt unter Gruppierungen der Formeln

15



und

20



25

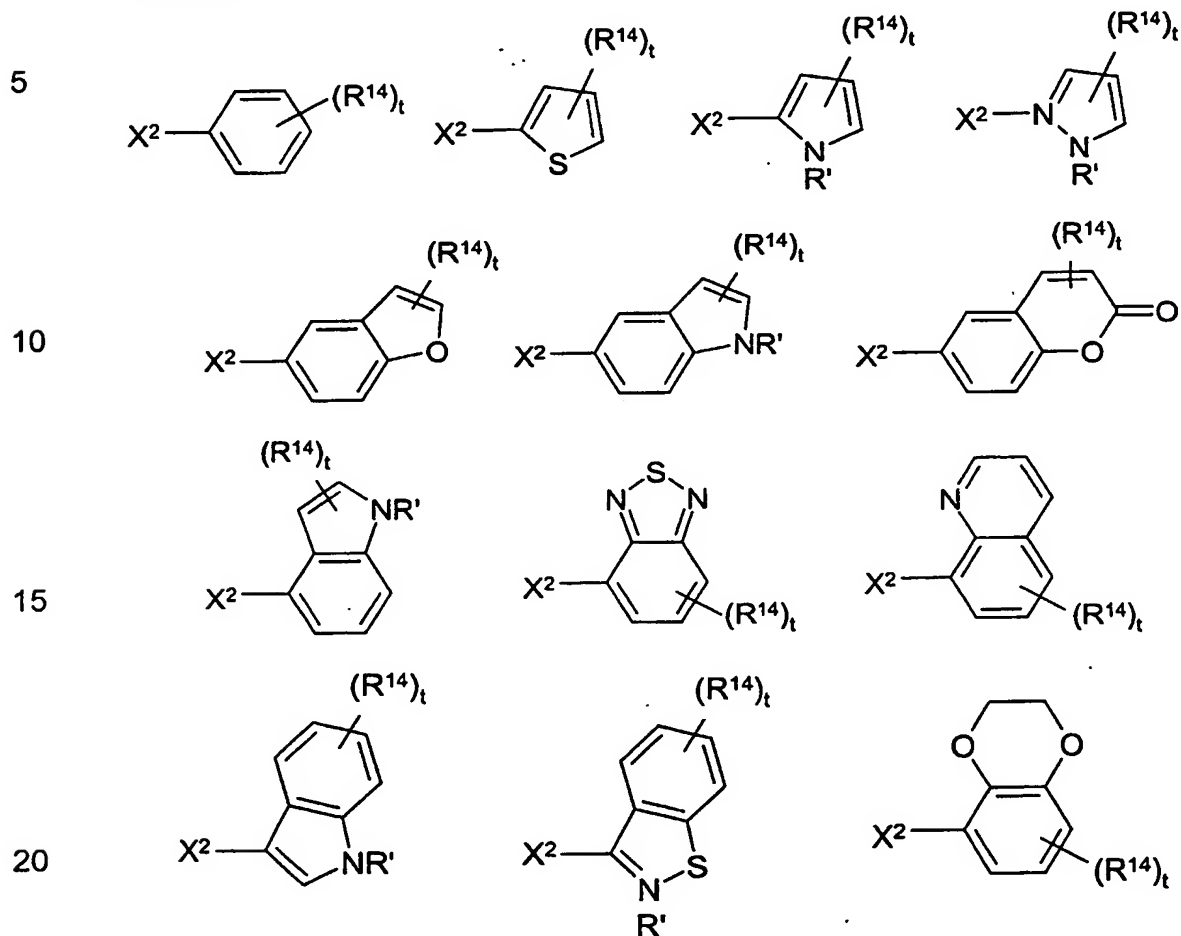
oder den Thioamiden davon,

30

worin  $\text{X}^2$  und Z wie vorstehend und nachstehend definiert sind und  $\text{R}'$  für H, A,  $(\text{CH}_2)_n\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ , Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen oder  $\text{SO}_2\text{A}$  steht.



In den Verbindungen der Formel I, der Formel Ia und den Verbindungen der Formel III ist die Gruppe  $X^2$ -Z vorzugsweise ausgewählt unter den Gruppen



worin

- 25  $R^{14}$  unabhängig ausgewählt ist unter Hal, A,  $(CH_2)_n$ Het,  $(CH_2)_n$ Ar,  $(CH_2)_nCOO(CH_2)_m$ Ar,  $(CH_2)_nCOO(CH_2)_m$ Het,  $(CH_2)_nOR^6$ ,  $(CH_2)_nO(CH_2)_m$ Ar,  $(CH_2)_nO(CH_2)_m$ Het,  $(CH_2)_nN(R^6)(CH_2)_m$ Ar,  $(CH_2)_nN(R^6)(CH_2)_m$ Het,  $(CH_2)_nSO_2N(R^6)(CH_2)_m$ Ar,  $(CH_2)_nN(R^6)SO_2(CH_2)_m$ Ar,  $(CH_2)_nSO_2N(R^6)(CH_2)_m$ Het,  $(CH_2)_nN(R^6)SO_2(CH_2)_m$ Het,  $(CH_2)_nN(R^6)_2$ ,  $(CH_2)_nNHOA$ ,  $(CH_2)_n(R^6)$ Het,  $(CH_2)_nOCOR^6$ ,  $(CH_2)_nOC(O)N(R^6)_2$ .
- 30

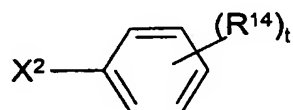
5  $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{COOR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ , und insbesondere unabhängig  
voneinander für Hal,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OR}^6$ ,  $\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{COOR}^6$ ,  
 $\text{CON}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{NR}^6\text{COR}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{CON}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^6$ ,  
 $\text{SO}_2\text{NR}^6$ ,  $\text{S}(\text{O})_w\text{A}$ ,  $\text{OOCR}^6$  und/oder  $\text{C}(\text{NH})\text{NOH}$  steht,

w für 0, 1, 2 oder 3,

10 t für 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 und insbesondere 0, 1, 2 oder 3, und

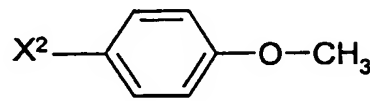
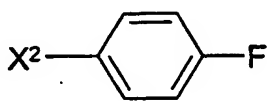
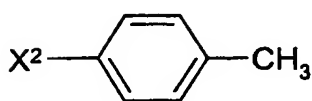
R' R' für H, A,  $(\text{CH}_2)_n\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ , Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-  
Atomen oder  $\text{SO}_2\text{A}$  steht.

15 Wenn die Gruppe  $\text{X}^2\text{-Z}$  für die Gruppe

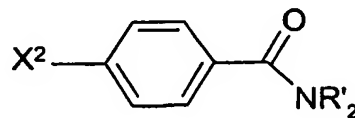
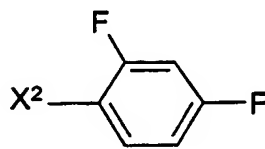
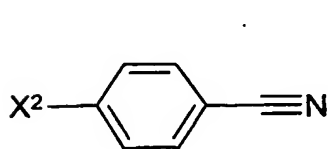


20

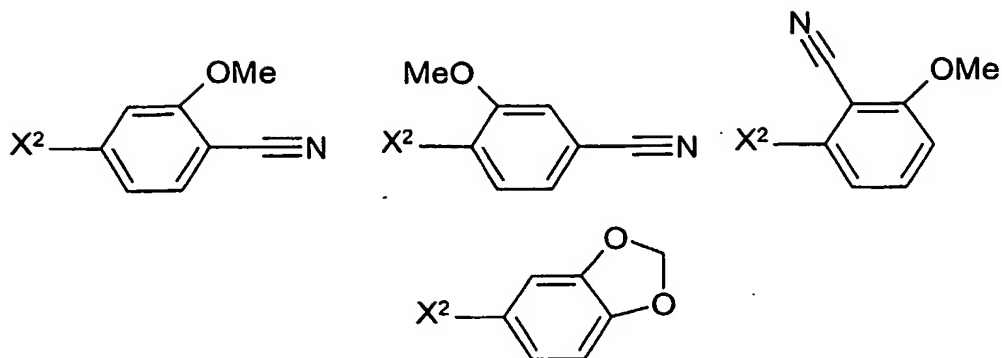
steht, ist sie vorzugsweise ausgewählt unter den Gruppen



25



30



5

10

worin  $X^2$  und  $R'$  wie vorstehend/nachstehend definiert ist.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung steht  $n$  für 0 oder 1 und insbesondere für 0.

15

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung steht  $n$  in den Resten  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und/oder  $R^5$ , bevorzugt in den Resten  $R^2$  und/oder  $R^4$  und insbesondere im Rest  $R^4$  für 0.

20

Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia) bis In) ausgedrückt werden, die der Formel I und/oder der Formel Ia entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die vorstehend/nachstehend angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

25

in Ia)  $R^1$  H oder  $SO_2A$  und insbesondere H oder  $SO_2-CH_3$  bedeutet;

in Ib)  $R^1$  H oder  $SO_2A$  und insbesondere H oder  $SO_2-CH_3$  bedeutet;  
D-E für  $R^2C=CR^4$  steht;

30

in Ic)  $R^1$  H oder  $SO_2A$  und insbesondere H oder  $SO_2-CH_3$  bedeutet;

5	D-E R <sup>2</sup>	für R <sup>2</sup> C=CR <sup>4</sup> steht, H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, CH <sub>2</sub> Hal, CH(Hal) <sub>2</sub> , C(Hal) <sub>3</sub> , NO <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CN, (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sup>6</sup> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CON(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> SO <sub>2</sub> N(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> oder (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> S(O) <sub>w</sub> R <sup>6</sup> bedeutet;
10	in Id) R <sup>1</sup>  D-E R <sup>2</sup>	H oder SO <sub>2</sub> A und insbesondere H oder SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> bedeutet;  für R <sup>2</sup> C=CR <sup>4</sup> steht, H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, CH <sub>2</sub> Hal, CH(Hal) <sub>2</sub> , C(Hal) <sub>3</sub> , NO <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CN, (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sup>6</sup> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CON(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> SO <sub>2</sub> N(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> oder (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> S(O) <sub>w</sub> R <sup>6</sup> bedeutet;
15	R <sup>4</sup>	H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, CH <sub>2</sub> Hal, CH(Hal) <sub>2</sub> , C(Hal) <sub>3</sub> , NO <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CN, (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sup>6</sup> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CON(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> SO <sub>2</sub> N(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> oder (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> S(O) <sub>w</sub> R <sup>6</sup> bedeutet;
20	in Ie) R <sup>1</sup>	H oder SO <sub>2</sub> A und insbesondere H oder SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> bedeutet;
25	D-E R <sup>2</sup>	für R <sup>2</sup> C=CR <sup>4</sup> steht, H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, CH <sub>2</sub> Hal, CH(Hal) <sub>2</sub> , C(Hal) <sub>3</sub> , NO <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CN, (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sup>6</sup> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CON(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> SO <sub>2</sub> N(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> oder (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> S(O) <sub>w</sub> R <sup>6</sup> bedeutet;
30	R <sup>4</sup>  R <sup>6</sup>	H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, CH <sub>2</sub> Hal, CH(Hal) <sub>2</sub> , C(Hal) <sub>3</sub> , NO <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CN, (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sup>6</sup> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CON(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> SO <sub>2</sub> N(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> oder (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> S(O) <sub>w</sub> R <sup>6</sup> bedeutet und für H oder A steht;

- in If)  $R^1$  H oder  $SO_2A$  und insbesondere H oder  $SO_2-CH_3$  bedeutet;
- D-E für  $R^2C=CR^4$  steht,
- 5  $R^2$  H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal,  $CH_2Hal$ ,  $CH(Hal)_2$ ,  $C(Hal)_3$ ,  $NO_2$ ,  $(CH_2)_nCN$ ,  $(CH_2)_nCOOR^6$ ,  $(CH_2)_nCON(R^6)_2$ ,  $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$  oder  $(CH_2)_nS(O)_wR^6$  bedeutet;
- 10  $R^4$  H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal,  $CH_2Hal$ ,  $CH(Hal)_2$ ,  $C(Hal)_3$ ,  $NO_2$ ,  $(CH_2)_nCN$ ,  $(CH_2)_nCOOR^6$ ,  $(CH_2)_nCON(R^6)_2$ ,  $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$  oder  $(CH_2)_nS(O)_wR^6$  und
- $R^6$  H oder A bedeutet, und
- $n$  für 0 oder 1 steht;
- 15 in Ig)  $R^1$  H oder  $SO_2A$  und insbesondere H oder  $SO_2-CH_3$  bedeutet;
- D-E für  $R^2C=CR^4$  steht,
- 20  $R^2$  H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal,  $CH_2Hal$ ,  $CH(Hal)_2$ ,  $C(Hal)_3$ ,  $NO_2$ ,  $(CH_2)_nCN$ ,  $(CH_2)_nCOOR^6$ ,  $(CH_2)_nCON(R^6)_2$ ,  $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$  oder  $(CH_2)_nS(O)_wR^6$  bedeutet;
- 25  $R^4$  H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal,  $CH_2Hal$ ,  $CH(Hal)_2$ ,  $C(Hal)_3$ ,  $NO_2$ ,  $(CH_2)_nCN$ ,  $(CH_2)_nCOOR^6$ ,  $(CH_2)_nCON(R^6)_2$ ,  $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$  oder  $(CH_2)_nS(O)_wR^6$  und
- $R^6$  H oder A bedeutet,
- $n$  für 0 oder 1 steht,
- $X^1$   $(CHR^7)_g$  bedeutet, worin g für 2, 3 oder 4 steht, oder  $Q-(CHR^8)_k$  bedeutet, worin k für 1, 2 oder 3 steht;
- 30 in Ih)  $R^1$  H oder  $SO_2A$  und insbesondere H oder  $SO_2-CH_3$  bedeutet;

	D-E	für $R^2C=CR^4$ steht,
5	$R^2$	H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, $CH_2Hal$ , $CH(Hal)_2$ , $C(Hal)_3$ , $NO_2$ , $(CH_2)_nCN$ , $(CH_2)_nCOOR^6$ , $(CH_2)_nCON(R^6)_2$ $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$ oder $(CH_2)_nS(O)_wR^6$ bedeutet;
	$R^4$	H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, $CH_2Hal$ , $CH(Hal)_2$ , $C(Hal)_3$ , $NO_2$ , $(CH_2)_nCN$ , $(CH_2)_nCOOR^6$ , $(CH_2)_nCON(R^6)_2$ $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$ oder $(CH_2)_nS(O)_wR^6$ und
10	$R^6$	H oder A bedeutet,
	n	für 0 oder 1 steht,
15	$X^1$	$(CHR^7)_g$ bedeutet, worin g für 2, 3 oder 4 steht, oder $Q-(CHR^8)_k$ bedeutet, worin k für 1, 2 oder 3 steht und Q ausgewählt ist unter O, S, $N-R^6$ , $CONR^6$ , $C=O$ , $C=S$ , $S=O$ , $SO_2$ , $SO_2NR^6$ und $NR^6SO_2$ ;
	in li)	$R^1$ H oder $SO_2A$ und insbesondere H oder $SO_2-CH_3$ bedeutet;
20	D-E	für $R^2C=CR^4$ steht,
	$R^2$	H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, $CH_2Hal$ , $CH(Hal)_2$ , $C(Hal)_3$ , $NO_2$ , $(CH_2)_nCN$ , $(CH_2)_nCOOR^6$ , $(CH_2)_nCON(R^6)_2$ $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$ oder $(CH_2)_nS(O)_wR^6$ bedeutet;
25	$R^4$	H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, $CH_2Hal$ , $CH(Hal)_2$ , $C(Hal)_3$ , $NO_2$ , $(CH_2)_nCN$ , $(CH_2)_nCOOR^6$ , $(CH_2)_nCON(R^6)_2$ $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$ oder $(CH_2)_nS(O)_wR^6$ und
	$R^6$	H oder A bedeutet,
	n	für 0 oder 1 steht,
30	$X^1$	$(CHR^7)_g$ bedeutet, worin g für 2, 3 oder 4 steht, oder

5	$R^7, R^8$	$Q-(CHR^8)_k$ bedeutet, worin k für 1, 2 oder 3 steht und Q ausgewählt ist unter O, S, $N-R^6$ , $CONR^6$ , $C=O$ , $C=S$ , $S=O$ , $SO_2$ , $SO_2NR^6$ und $NR^6SO_2$ , und unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H und A;
10	in lj)	$R^1$ H oder $SO_2A$ und insbesondere H oder $SO_2-CH_3$ bedeutet;
	D-E	für $R^2C=CR^4$ steht,
	$R^2$	H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, $CH_2Hal$ , $CH(Hal)_2$ , $C(Hal)_3$ , $NO_2$ , $(CH_2)_nCN$ , $(CH_2)_nCOOR^6$ , $(CH_2)_nCON(R^6)_2$ , $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$ oder $(CH_2)_nS(O)_wR^6$ bedeutet;
15	$R^4$	H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, $CH_2Hal$ , $CH(Hal)_2$ , $C(Hal)_3$ , $NO_2$ , $(CH_2)_nCN$ , $(CH_2)_nCOOR^6$ , $(CH_2)_nCON(R^6)_2$ , $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$ oder $(CH_2)_nS(O)_wR^6$ und
20	$R^6$	H oder A bedeutet,
	n	für 0 oder 1 steht,
	$X^1$	$(CHR^7)_g$ bedeutet, worin g für 2, 3 oder 4 steht, oder $Q-(CHR^8)_k$ bedeutet, worin k für 1, 2 oder 3 steht und Q ausgewählt ist unter O, S, $N-R^6$ , $CONR^6$ , $C=O$ , $C=S$ , $S=O$ , $SO_2$ , $SO_2NR^6$ und $NR^6SO_2$ ,
25	$R^7, R^8$	unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H und A, und
30	Y	für $CH$ , $COR^{11}$ , N oder einen unsubstituierten oder substituierten spiro-verknüpften 5-, 6- oder 7-gliedrigen Heterocyclus mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter N, S oder O, steht,
	in lk)	$R^1$ H oder $SO_2A$ und insbesondere H oder $SO_2-CH_3$ bedeutet;

	D-E	für $R^2C=CR^4$ steht,
5	$R^2$	H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, $CH_2Hal$ , $CH(Hal)_2$ , $C(Hal)_3$ , $NO_2$ , $(CH_2)_nCN$ , $(CH_2)_nCOOR^6$ , $(CH_2)_nCON(R^6)_2$ $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$ oder $(CH_2)_nS(O)_wR^6$ bedeutet;
	$R^4$	H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, $CH_2Hal$ , $CH(Hal)_2$ , $C(Hal)_3$ , $NO_2$ , $(CH_2)_nCN$ , $(CH_2)_nCOOR^6$ , $(CH_2)_nCON(R^6)_2$ $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$ oder $(CH_2)_nS(O)_wR^6$ und
10	$R^6$	H oder A bedeutet,
	n	für 0 oder 1 steht,
15	$X^1$	$(CHR^7)_g$ bedeutet, worin g für 2, 3 oder 4 steht, oder $Q-(CHR^8)_k$ bedeutet, worin k für 1, 2 oder 3 steht und Q ausgewählt ist unter O, S, $N-R^6$ , $CONR^6$ , $C=O$ , $C=S$ , $S=O$ , $SO_2$ , $SO_2NR^6$ und $NR^6SO_2$ ,
	$R^7, R^8$	unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H und A,
20	Y	für $CH$ , $COR^{11}$ , N oder einen unsubstituierten oder substituierten spiro-verknüpften 5-, 6- oder 7-gliedrigen Heterocyclus mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter N, S oder O, steht; und
	$R^{11}$	H oder A bedeutet;
25	in IL) $R^1$	H oder $SO_2A$ und insbesondere H oder $SO_2-CH_3$ bedeutet;
	D-E	für $R^2C=CR^4$ steht,
30	$R^2$	H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, $CH_2Hal$ , $CH(Hal)_2$ , $C(Hal)_3$ , $NO_2$ , $(CH_2)_nCN$ , $(CH_2)_nCOOR^6$ , $(CH_2)_nCON(R^6)_2$ $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$ oder $(CH_2)_nS(O)_wR^6$ bedeutet;
	$R^4$	H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, $CH_2Hal$ , $CH(Hal)_2$ , $C(Hal)_3$ , $NO_2$ ,



			$(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ , $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^6$ , $(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^6)_2$ $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ oder $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_w\text{R}^6$ und
	$\text{R}^6$		H oder A bedeutet,
	$n$		für 0 oder 1 steht,
5	$\text{X}^1$		$(\text{CHR}^7)_g$ bedeutet, worin $g$ für 2, 3 oder 4 steht, oder $\text{Q}-(\text{CHR}^8)_k$ bedeutet, worin $k$ für 1, 2 oder 3 steht und $\text{Q}$ ausgewählt ist unter O, S, $\text{N}-\text{R}^6$ , $\text{CONR}^6$ , $\text{C}=\text{O}$ , $\text{C}=\text{S}$ , $\text{S}=\text{O}$ , $\text{SO}_2$ , $\text{SO}_2\text{NR}^6$ und $\text{NR}^6\text{SO}_2$ ,
	$\text{R}^7, \text{R}^8$		unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H
10	$\text{Y}$		und A, für CH, $\text{COR}^{11}$ , N oder einen unsubstituierten oder substituierten spiro-verknüpften 5-, 6- oder 7- gliedrigen Heterocyclus mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter N, S oder O, steht,
15	$\text{R}^{11}$		H oder A, und
	$\text{X}^2$		$\text{CH}_2$ , $\text{CH}_2\text{CH}_2$ , $\text{HCOH}$ , O, S, $\text{N}-\text{R}^6$ , $\text{CONR}^6$ , $\text{C}=\text{O}$ oder eine Bindung bedeutet;
20	in Im)	$\text{R}^1$	H oder $\text{SO}_2\text{A}$ und insbesondere H oder $\text{SO}_2-\text{CH}_3$ be-
			deutet;
		D-E	für $\text{R}^2\text{C}=\text{CR}^4$ steht,
		$\text{R}^2$	H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, $\text{CH}_2\text{Hal}$ , $\text{CH}(\text{Hal})_2$ , $\text{C}(\text{Hal})_3$ , $\text{NO}_2$ , $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ , $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^6$ , $(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^6)_2$ $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ oder $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_w\text{R}^6$ bedeutet;
25		$\text{R}^4$	H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, $\text{CH}_2\text{Hal}$ , $\text{CH}(\text{Hal})_2$ , $\text{C}(\text{Hal})_3$ , $\text{NO}_2$ , $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ , $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^6$ , $(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^6)_2$ $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ oder $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_w\text{R}^6$ und
30		$\text{R}^6$	H oder A bedeutet,
		$n$	für 0 oder 1 steht,
		$\text{X}^1$	$(\text{CHR}^7)_g$ bedeutet, worin $g$ für 2, 3 oder 4 steht, oder

		$Q-(CHR^8)_k$ bedeutet, worin k für 1, 2 oder 3 steht und Q ausgewählt ist unter O, S, $N-R^6$ , $CONR^6$ , $C=O$ , $C=S$ , $S=O$ , $SO_2$ , $SO_2NR^6$ und $NR^6SO_2$ ,
5	$R^7, R^8$	unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H und A,
	Y	für CH, $COR^{11}$ , N oder einen unsubstituierten oder substituierten spiro-verknüpften 5-, 6- oder 7-gliedrigen Heterocyclus mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter N, S oder O, steht,
10	$R^{11}$	H oder A, und
	$X^2$	$CH_2$ , $CH_2CH_2$ , $HCOH$ , O, S, $N-R^6$ , $CONR^6$ , $C=O$ oder eine Bindung bedeutet, und
15	$R^{12}$	unabhängig ausgewählt ist unter A, Hal, CN, $NO_2$ , $OR^6$ , $N(R^6)_2$ , $COOR^6$ , $CON(R^6)_2$ , $COR^6$ , $SO_2N(R^6)_2$ und $S(O)_wA$ ;
	in In) $R^1$	H oder $SO_2A$ und insbesondere H oder $SO_2-CH_3$ bedeutet;
	D-E	für $R^2C=CR^4$ steht,
20	$R^2$	H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, $CH_2Hal$ , $CH(Hal)_2$ , $C(Hal)_3$ , $NO_2$ , $(CH_2)_nCN$ , $(CH_2)_nCOOR^6$ , $(CH_2)_nCON(R^6)_2$ , $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$ oder $(CH_2)_nS(O)_wR^6$ bedeutet;
25	$R^4$	H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, $CH_2Hal$ , $CH(Hal)_2$ , $C(Hal)_3$ , $NO_2$ , $(CH_2)_nCN$ , $(CH_2)_nCOOR^6$ , $(CH_2)_nCON(R^6)_2$ , $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$ oder $(CH_2)_nS(O)_wR^6$ und
	$R^6$	H oder A bedeutet,
	n	für 0 oder 1 steht,
30	$X^1$	$(CHR^7)_g$ bedeutet, worin g für 2, 3 oder 4 steht, oder

- Q-(CHR<sup>6</sup>)<sub>k</sub> bedeutet, worin k für 1, 2 oder 3 steht und Q ausgewählt ist unter O, S, N-R<sup>6</sup>, CONR<sup>6</sup>, C=O, C=S, S=O, SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup> und NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>,
- 5                    R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>                    unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H und A,
- Y                    für CH, COR<sup>11</sup>, N oder einen unsubstituierten oder substituierten spiro-verknüpften 5-, 6- oder 7-gliedrigen Heterocyclus mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter N, S oder O, steht,
- 10                   R<sup>11</sup>                    H oder A, und
- X<sup>2</sup>                    CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, HCOH, O, S, N-R<sup>6</sup>, CONR<sup>6</sup>, C=O oder eine Bindung bedeutet,
- R<sup>12</sup>                    unabhängig ausgewählt ist unter A, Hal, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COOR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> und S(O)<sub>w</sub>A, und
- 15                   R<sup>14</sup>                    unabhängig ausgewählt ist unter A, Hal, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COOR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> und S(O)<sub>w</sub>A.
- 20                   In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung steht in den Teilformeln Ia) bis In) der Rest R<sup>2</sup> für H, A, insbesondere Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder O-Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Hal, insbesondere F oder Br, CN, NO<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, COOR<sup>6</sup> oder CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, besonders bevorzugt für H, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder CN; und R<sup>4</sup> für H, A,
- 25                   insbesondere Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder O-Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Hal, insbesondere F oder Br, CN, NO<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, COOR<sup>6</sup> oder CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, besonders bevorzugt für CN. Im Rahmen dieser bevorzugten Ausführungsform steht R<sup>2</sup> insbesondere dann für H oder A, wenn R<sup>4</sup> für Hal, NO<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, COOR<sup>6</sup> oder CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>
- 30                   und insbesondere für CN steht. Im Rahmen dieser bevorzugten Ausführungsform weist die Verbindung der Formel I und/oder der Formel Ia vorzugsweise einen oder zwei Substituenten R<sup>12</sup> und besonders bevorzugt

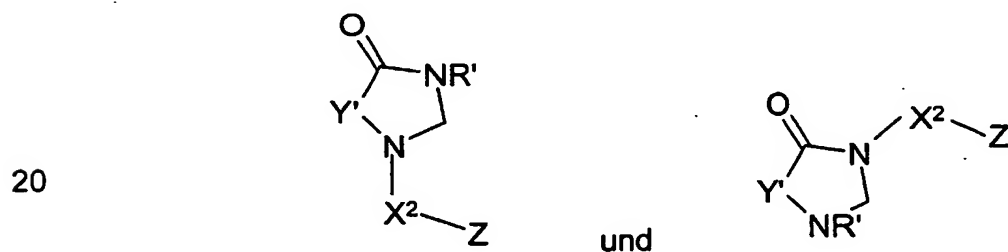
keinen Substituenten  $R^{12}$  auf. Im Rahmen dieser bevorzugten Ausführungsform weist die Verbindung der Formel I und/oder der Formel Ia besonders bevorzugt vorzugsweise einen oder zwei Substituenten  $R^{13}$  und ganz besonders bevorzugt keinen Substituenten  $R^{13}$  auf. Im Rahmen dieser bevorzugten Ausführungsform weist die Verbindung der Formel I und/oder der Formel Ia vorzugsweise keinen, einen oder zwei Substituenten  $R^{14}$  und insbesondere einen oder zwei Substituenten  $R^{14}$  auf. Wenn die Verbindung der Formel I und/oder der Formel Ia einen oder zwei Substituenten  $R^{14}$  aufweist, sind diese vorzugsweise ausgewählt unter F, Cl, Br, I, CN,  $CF_3$  und  $OCF_3$  und insbesondere ausgewählt unter F,  $CF_3$  und  $OCF_3$ .

In einer speziellen und bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel I und/oder der Formel Ia und insbesondere eine Verbindung der Teilformeln Ia) bis In), worin D-E für  $R^2C=CR^4$ ,  $R^2$  für H oder Methyl und  $R^4$  für CN steht, sowie deren Solvate und Salze.

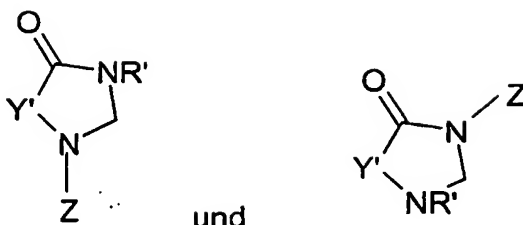
In einer weiteren speziellen und bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel I und/oder der Formel Ia und insbesondere eine Verbindung der Teilformeln Ia) bis In), worin  $X^1$  für  $CH_2CH_2$  (d. h. für  $(CHR^7)_g$ , worin  $R^7$  für H und g für 2 steht),  $CH_2CH_2CH_2$  (d. h. für  $(CHR^7)_g$ , worin  $R^7$  für H und g für 3 steht) oder  $OCH_2CH_2$  (d. h. für  $(CHR^7)_h-Q-(CHR^8)_k$ , worin h für 0,  $R^8$  für H und k für 2 steht) steht, sowie deren Solvate und Salze.

In einer weiteren speziellen und bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel I und/oder der Formel Ia und insbesondere eine Verbindung der Teilformeln Ia) bis In), worin Y für CH, CHOH (d. h. für  $COR^{11}$ , worin  $R^{11}$  für H steht) oder N und insbesondere für CH steht, sowie deren Solvate und Salze.

In einer weiteren speziellen und bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel I und/oder der Formel Ia und insbesondere eine Verbindung der Teilformeln Ia) bis In), worin Y einen unsubstituierten oder substituierten spiro-verknüpften 5-, 6- oder 7-gliedrigen Heterocyclus mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter N, S oder O, und besonders bevorzugt einen unsubstituierten oder substituierten spiro-verknüpften 5-gliedrigen Heterocyclus mit 2 Heteroatomen, vorzugsweise 2 N-Atomen, bedeutet. In dieser Ausführungsform weist der spiro-verknüpfte Heterocyclus vorzugsweise als einen Substituenten einen doppelt gebundenen Sauerstoff-Rest (=O), d. h. einen Oxo-Substituenten, oder einen doppelt gebundenen Schwefel-Rest (=S), d. h. einen Thioxo-Substituenten, auf. Besonders bevorzugt weist der spiro-verknüpfte Heterocyclus als einen Substituenten einen Oxo-Substituenten auf. Ganz besonders bevorzugt ist der spiro-verknüpften Heterocyclus ausgewählt unter Strukturen der Formeln



worin  $X^2$ , Z und R' wie vorstehend/nachstehend definiert sind und Y' für das spiro-verknüpfende C-Atom des spiro-verknüpften Heterocyclus steht. In dieser Ausführungsform steht  $X^2$  besonders bevorzugt für eine Bindung. Insbesondere ist der spiro-verknüpfte Heterocyclus daher ausgewählt unter Strukturen der Formeln



5

worin  $X^2$ , Z und  $R'$  wie vorstehend/nachstehend definiert sind und  $Y'$  für das spiro-verknüpfende C-Atom des spiro-verknüpften Heterocyclus steht.

10

In einer weiteren speziellen und bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel I und/oder der Formel Ia und insbesondere eine Verbindung der Teilformeln Ia) bis In), worin  $X^2$  für  $CH_2$  (d. h. für  $(CHR^7)_g$ , worin  $R^7$  für H und g für 1 steht),  $CH_2CH_2$  (d. h. für  $(CHR^7)_g$ , worin  $R^7$  für H und g für 2 steht),  $OCH_2$  (d. h. für  $(CHR^7)_h-Q-$

15

$(CHR^8)_k$ , worin Q für O, h für 0,  $R^8$  für H und k für 1 steht), O (d. h. für  $(CHR^7)_h-Q-(CHR^8)_k$ , worin Q für O und h und k für 0 steht), S (d. h. für  $(CHR^7)_h-Q-(CHR^8)_k$ , worin Q für S und h und k für 0 steht), C=O (d. h. für  $(CHR^7)_h-Q-(CHR^8)_k$ , worin Q für C=O und h und k für 0 steht), oder NH (d. h. für  $(CHR^7)_h-Q-(CHR^8)_k$ , worin Q für N- $R^6$ ,  $R^6$  für H und h und k für 0

20

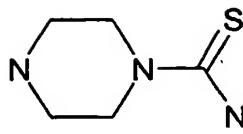
steht) steht, besonders bevorzugt für  $CH_2$ , O, NH und CHOH und insbesondere für  $CH_2$  oder O steht, sowie deren Solvate und Salze.

25

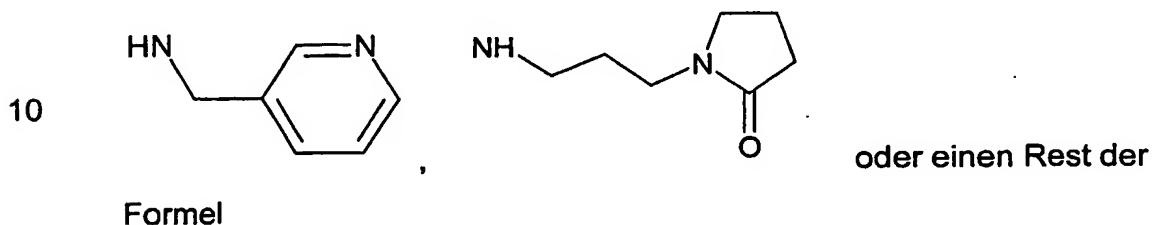
In einer weiteren speziellen und bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel I und/oder der Formel Ia und insbesondere eine Verbindung der Teilformeln Ia) bis In), worin  $X^2$  für eine chemische Bindung zwischen den Gruppen Y und Z steht. In dieser Ausführungsform steht somit die Gruppierung  $Y-X^2-Z$  für die Gruppierung Y-Z.

30

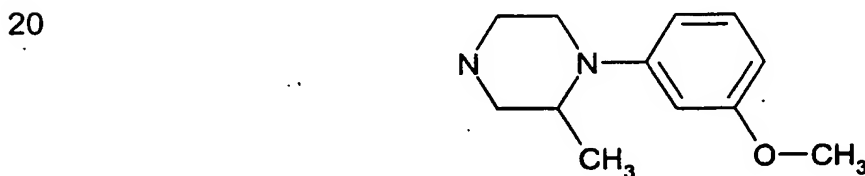
In einer weiteren speziellen und bevorzugten Ausführungsform steht in den Verbindungen der Formel I die Gruppierung E-N-G- $X^2$ -Z für einen Rest der Formel



5 In einer weiteren speziellen und bevorzugten Ausführungsform steht in den Verbindungen der Formel I die Gruppierung E-N-G-X<sup>2</sup>-Z für einen Rest der Formel



In einer weiteren speziellen und bevorzugten Ausführungsform steht in den Verbindungen der Formel I die Gruppierung E-N-G-X<sup>2</sup>-Z für einen Rest der Formel



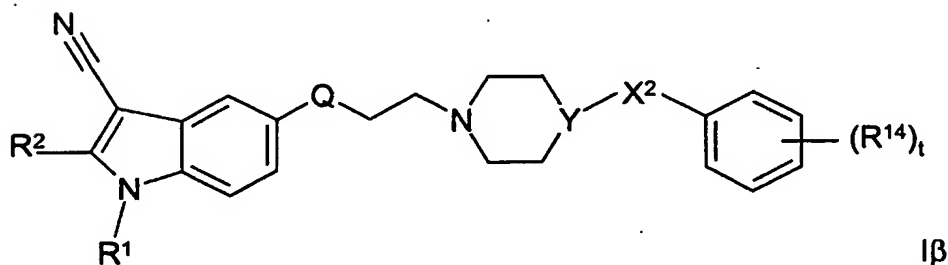
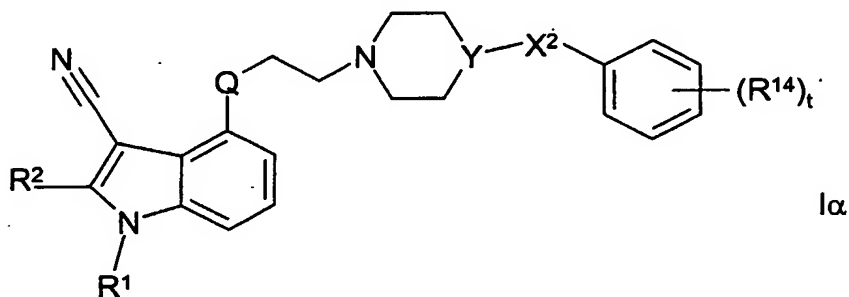
25 In einer besonders bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel I und/oder der Formel Ia und insbesondere eine Verbindung der Teilformeln Ia) bis In), welche die Merkmale einer oder mehrerer der vorstehend beschriebenen Ausführungsformen und insbesondere die Merkmale aller vorstehend beschriebenen Ausführungsformen oder die Merkmale aller vorstehend beschriebenen sich nicht

30 gegenseitig ausschließenden Ausführungsformen umfasst.

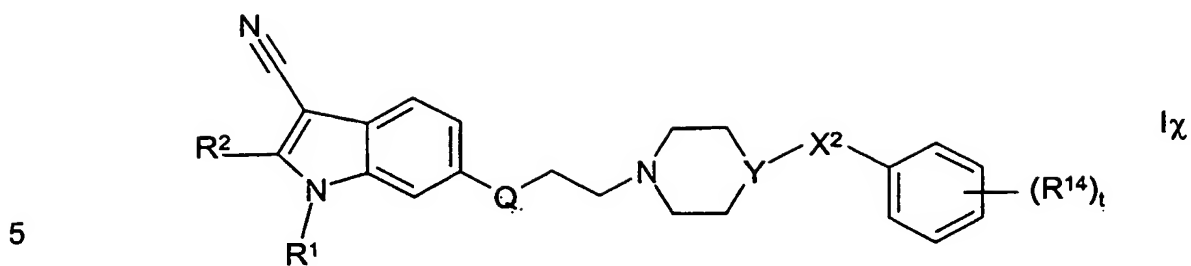
In den Verbindungen der Formel I und/oder der Formel Ia steht  $X^1$ , bezogen auf den Indol-Stickstoff, vorzugsweise in der 4-, 5- oder 6-Position, besonders bevorzugt 4-Position oder 6-Position und insbesondere in 4-Position des Indolrestes (gemäß der IUPAC-Nomenklatur für Indol-Systeme).

In den Verbindungen der Formel I und/oder der Formel Ia stehen die Substituenten  $R^{14}$  vorzugsweise in ortho- und/oder para-Stellung, bezogen auf Z.

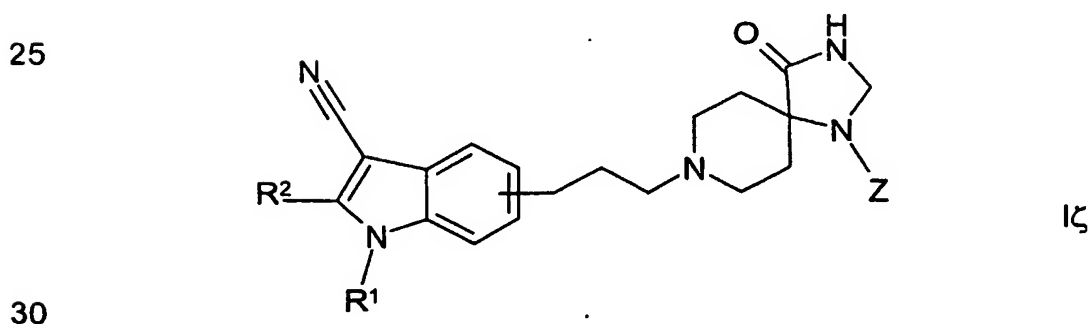
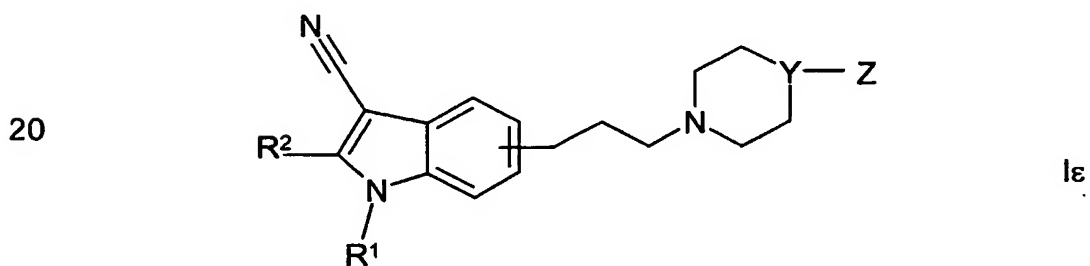
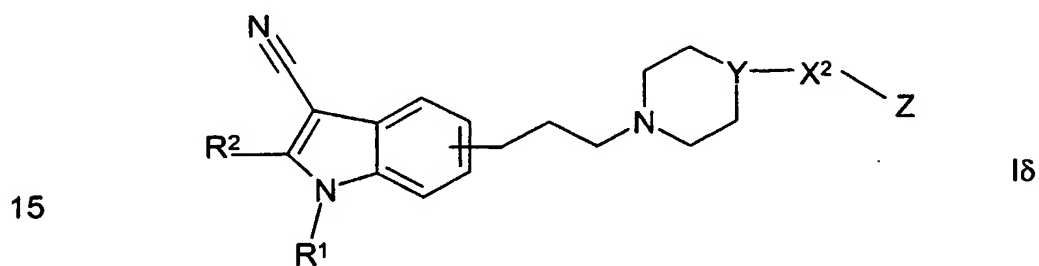
Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher besonders bevorzugt Verbindungen der Formeln Ia, Ib und Ic







10 worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Q, Y, X<sup>2</sup>, R<sup>14</sup> und t wie vorstehend und insbesondere wie in vorstehenden Teilformeln Ia) bis In) und/oder den vorstehenden Ausführungsformen definiert sind, und Verbindungen der Formeln Iδ, Iε und Iζ



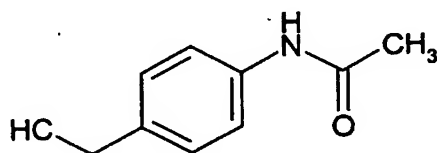
worin  $R^1$ ,  $R^2$ , Y,  $X^2$  und Z wie vorstehend und insbesondere wie in vorstehenden Teilformeln Ia) bis In) und/oder den vorstehenden Ausführungsformen definiert sind.

- 5 Besonders bevorzugt steht in den Verbindungen der Formeln Ia, Ib und Ic ( $R^{14}$ ) für einen Fluorsubstituenten in para-Stellung, für zwei Fluorsubstituenten, von denen einer in para- und einer in meta-Stellung, bezogen auf Z, steht, oder für  $CONH_2$  in para-Stellung. Ferner steht in den Formeln Ia, Ib und Ic vorzugsweise  $R^1$  und/oder  $R^2$  für H, Q für  $CH_2$  und Y für CH und  $X^2$  für O oder  $CH_2$ .

- 10 Besonders bevorzugt steht in den Verbindungen der Formeln Id und Ie die Gruppe Y für N oder CH. Besonders bevorzugt steht in den Verbindungen der Formel If die Gruppe Z für substituiertes und insbesondere unsubstituiertes Phenyl.

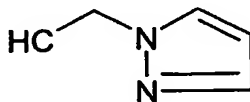
Bevorzugt steht in den Verbindungen der Formel Id die Gruppierung Y- $X^2$ -Z für einen Rest der Formel

20



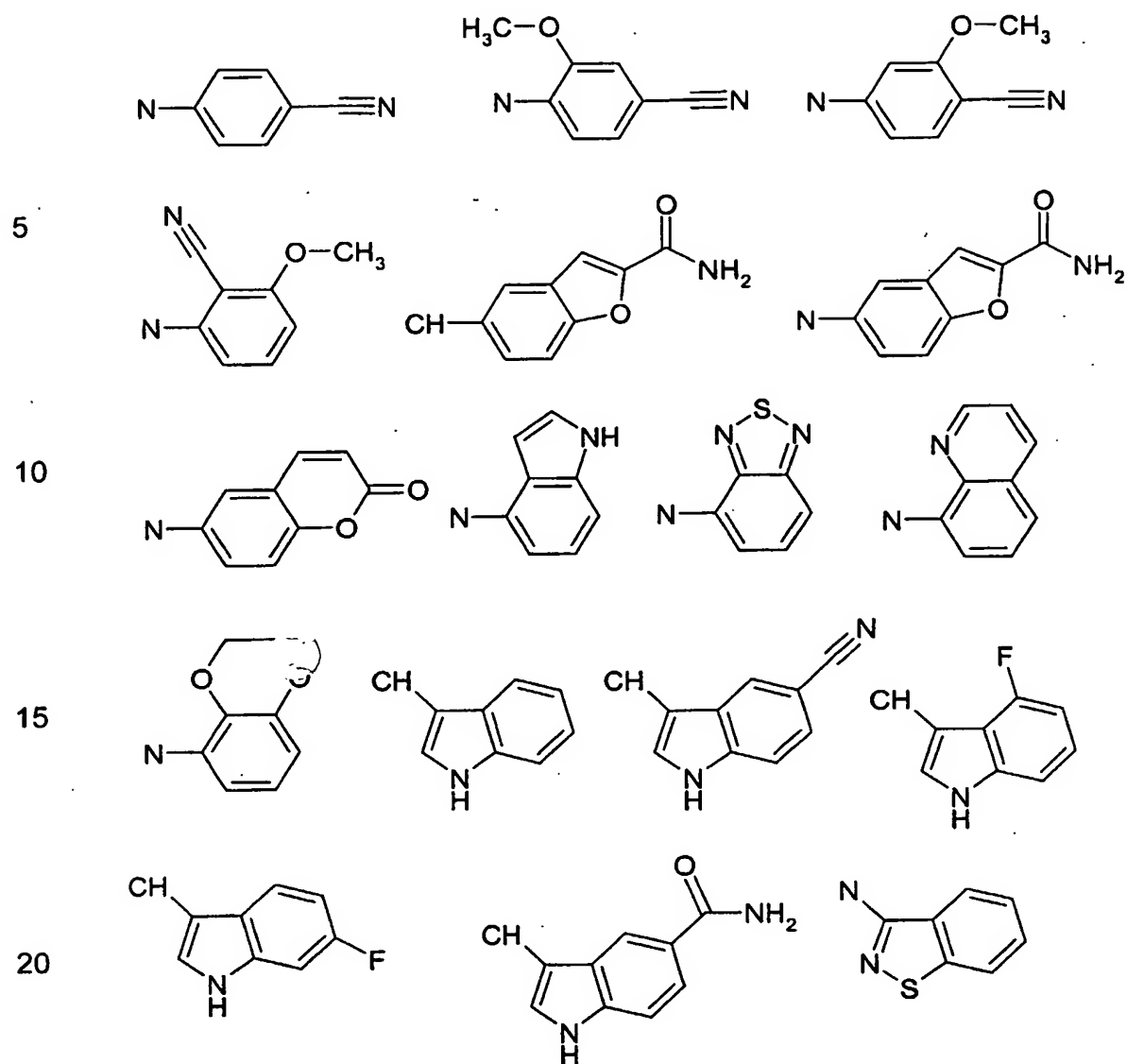
oder einen Rest der Formel

25



Besonders bevorzugt steht in den Verbindungen der Formel Ie die Gruppierung Y-Z für einen Rest der Formeln

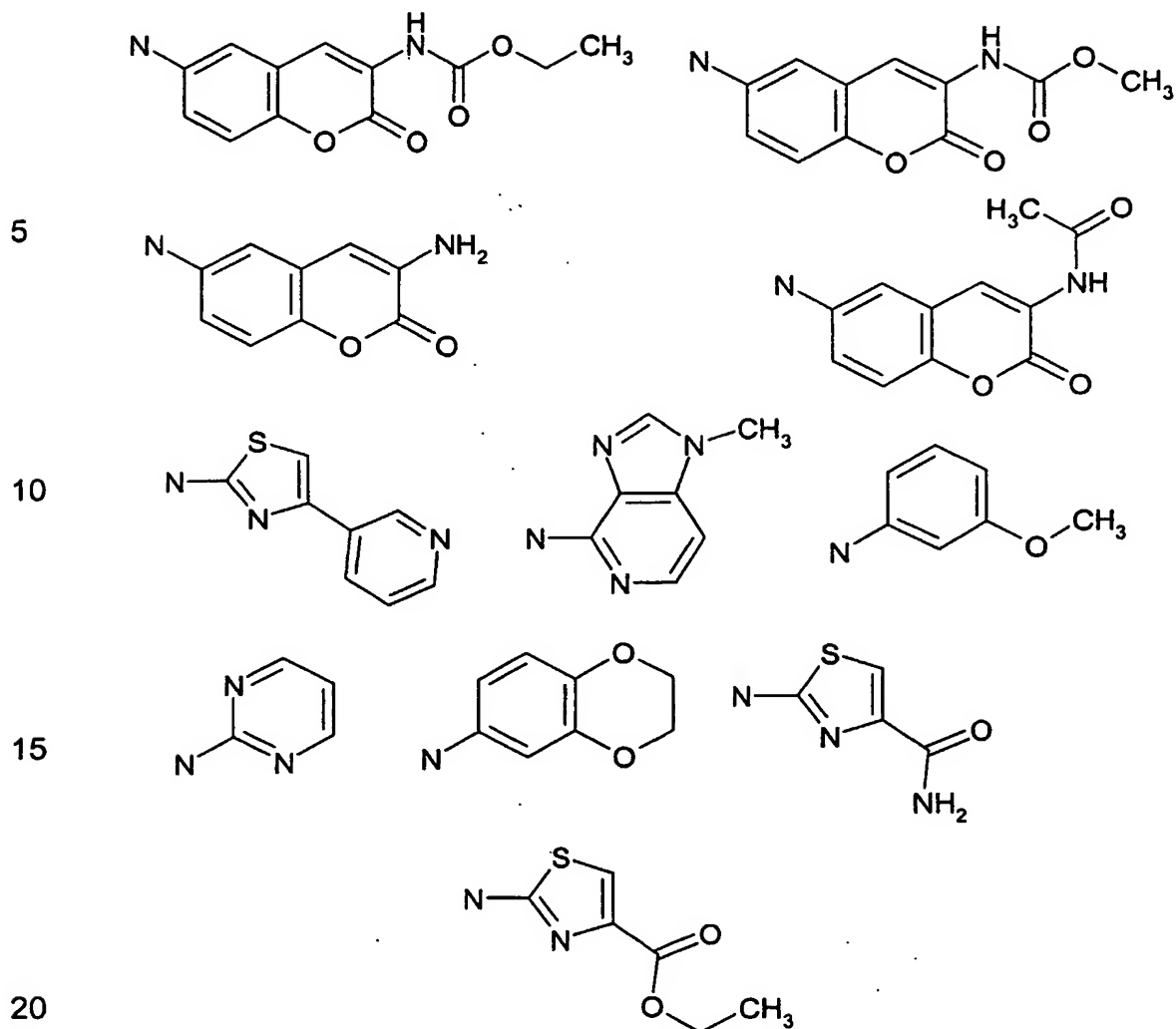
30



oder für einen Rest der Formeln

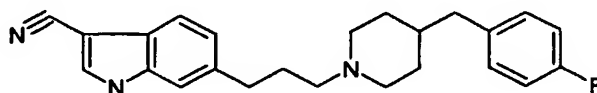
25

30



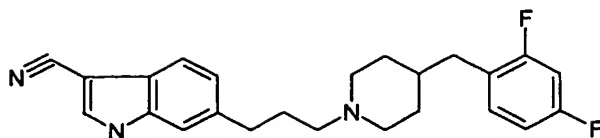
In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und/oder der Formel Ia ausgewählt unter

a)



6-{3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril;

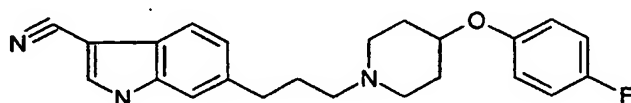
b)



5

6-{3-[4-(2,4-Difluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril;

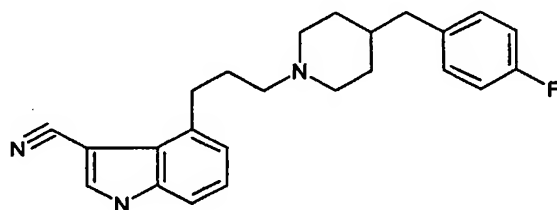
c)



10

6-{3-[4-(4-Fluorphenoxy)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril;

d)

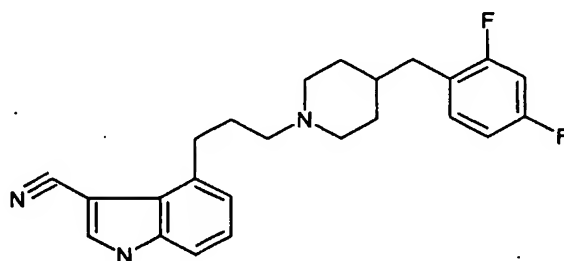


15

20

4-{3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril;

e)

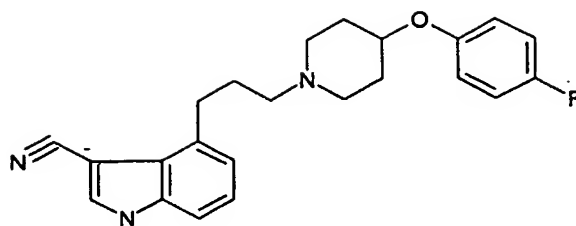


25

30

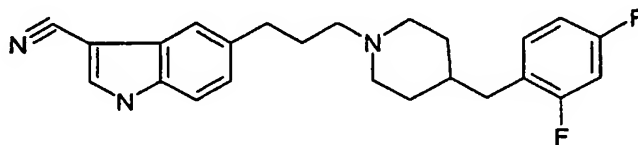
4-{3-[4-(2,4-Difluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril;

f)



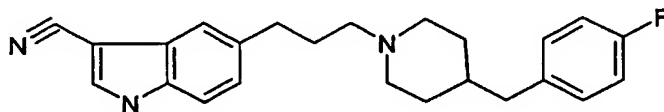
4-{3-[4-(4-Fluorophenoxy)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril;

g)



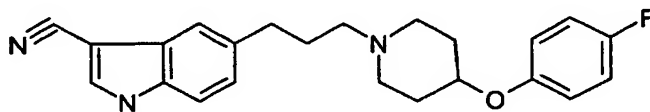
5-{3-[4-(2,4-Difluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril;

h)



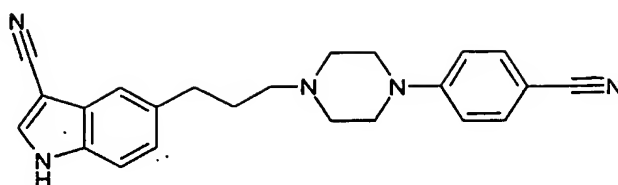
5-{3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril;

i)



5-{3-[4-(4-Fluorophenoxy)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril;

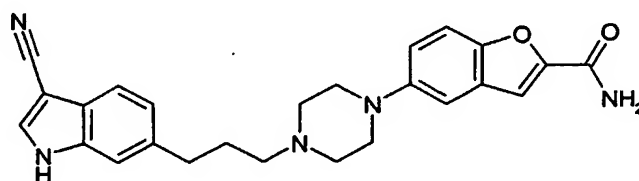
j)



5

5-{3-[4-(4-Cyano-phenyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-1H-indole-3-carbonitrile

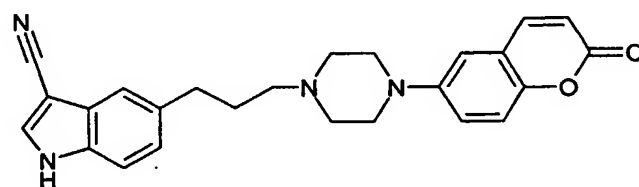
k)



10

5-{4-[3-(3-Cyano-1H-indol-6-yl)-propyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carboxylic acid amide

l)

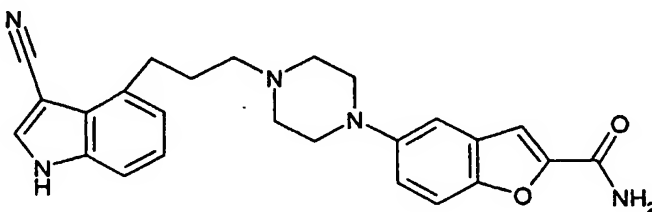


20

5-{3-[4-(2-Oxo-2H-chromen-6-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-1H-indole-3-carbonitrile

25

m)

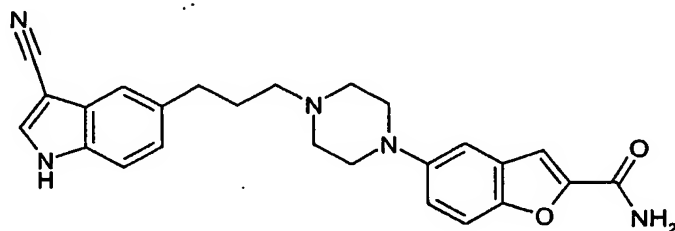


30

5-{4-[3-(3-Cyano-1H-indol-4-yl)-propyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carboxylic acid amide

n)

5

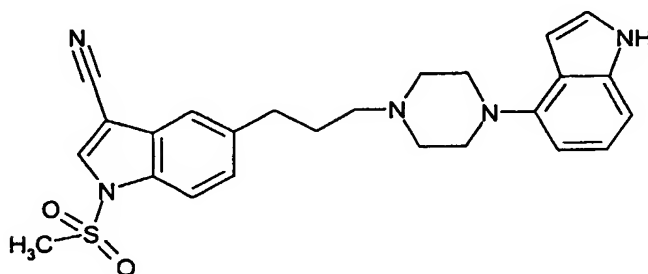


10

5-{4-[3-(3-Cyano-1H-indol-5-yl)-propyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carboxylic acid amide

o)

15

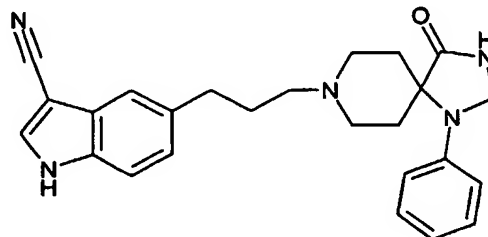


20

5-{3-[4-(1H-Indol-4-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-1-methanesulfonyl-1H-indole-3-carbonitrile

p)

25



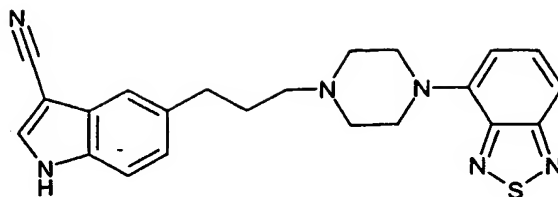
30

5-{3-(4-Oxo-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-yl)-propyl}-1H-indole-3-carbonitrile



q)

5

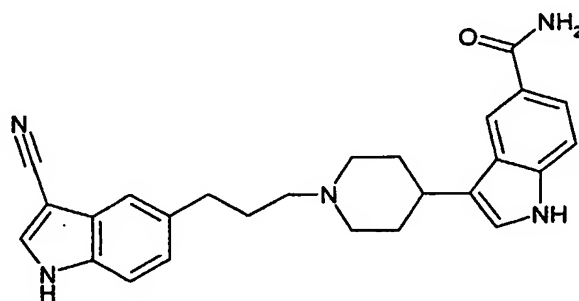


5-[3-(4-Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-1H-indole-3-carbonitrile

10

r)

15

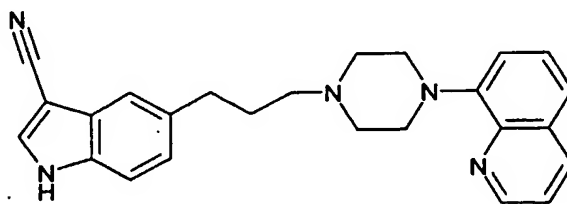


3-{1-[3-(3-Cyano-1H-indol-5-yl)-propyl]-piperidin-4-yl}-1H-indole-5-carboxylic acid amide

20

s)

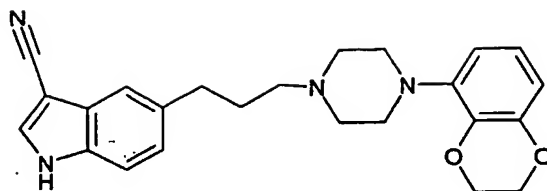
25



5-[3-(4-Quinolin-8-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-1H-indole-3-carbonitrile

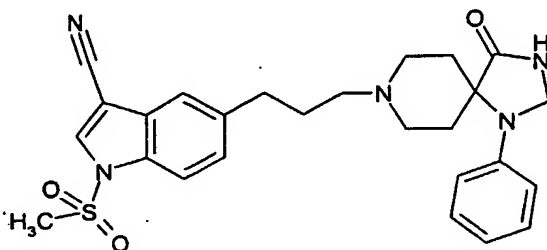
30

t)



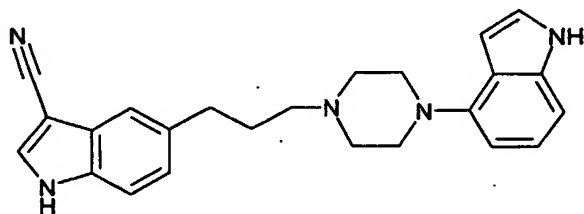
5- $\{3-[4-(2,3\text{-Dihydro-benzo}[1,4]\text{dioxin-5-yl})\text{-piperazin-1-yl}]\text{-propyl}\}$ -1H-indole-3-carbonitrile

u)



1-Methanesulfonyl-5- $\{3-[4-(4\text{-oxo-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro}[4.5]\text{dec-8-yl})\text{-propyl}]\text{-1H-indole-3-carbonitrile}\}$

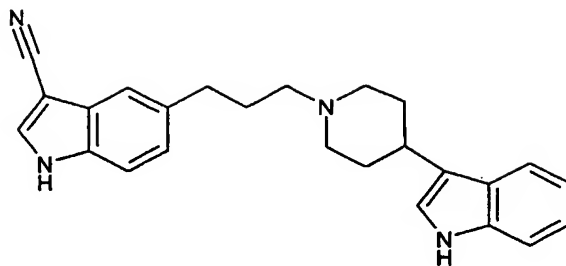
v)



5- $\{3-[4-(1\text{H-Indol-4-yl})\text{-piperazin-1-yl}]\text{-propyl}\}$ -1H-indole-3-carbonitrile

w)

5

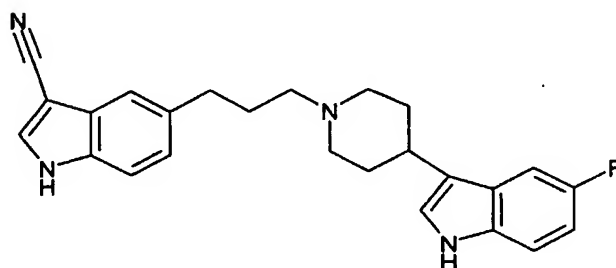


5-{3-[4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-propyl}-1H-indole-3-carbonitrile

10

x)

15

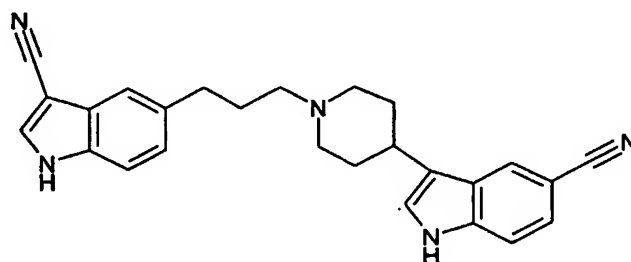


5-{3-[4-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-propyl}-1H-indole-3-carbonitrile

20

y)

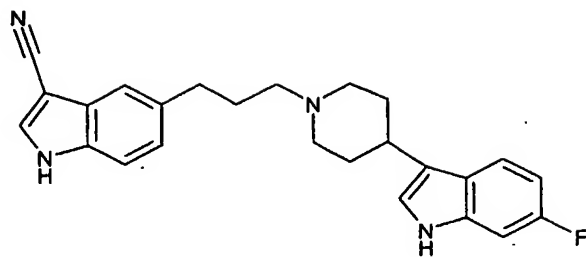
25



3-{1-[3-(3-Cyano-1H-indol-5-yl)-propyl]-piperidin-4-yl}-1H-indole-5-carbonitrile

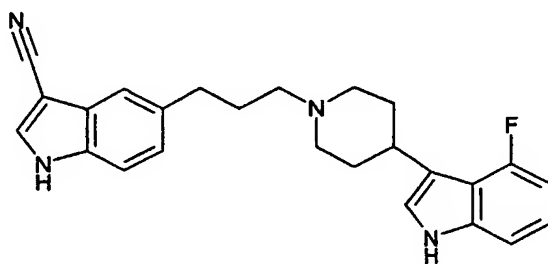
30

z)



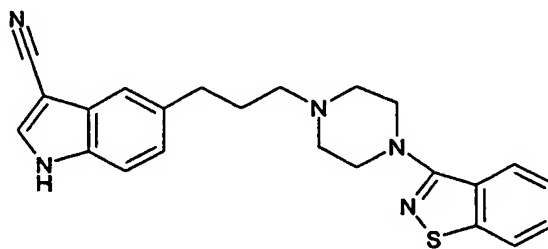
5-{3-[4-(6-Fluoro-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-propyl}-1H-indole-3-carbonitrile

aa)



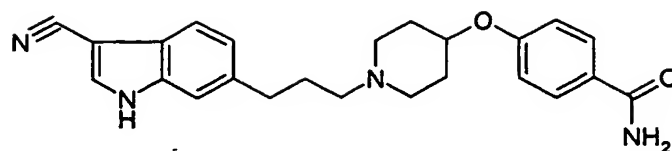
5-{3-[4-(4-Fluoro-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-propyl}-1H-indole-3-carbonitrile

bb)



5-{3-[4-Benzo[d]isothiazol-3-yl-piperazin-1-yl]-propyl}-1H-indole-3-carbonitrile

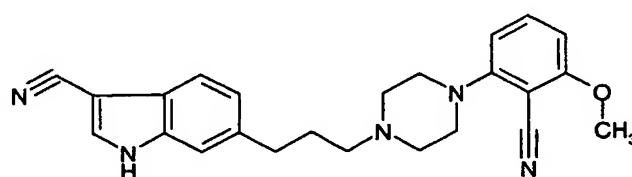
cc)



5

4-{1-[3-(3-Cyano-1H-indol-6-yl)-propyl]-piperidin-4-yloxy}-benzamide

dd)

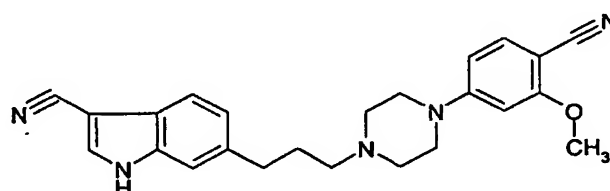


10

6-{3-[4-(2-Cyano-3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-1H-indole-3-carbonitrile

15

ee)

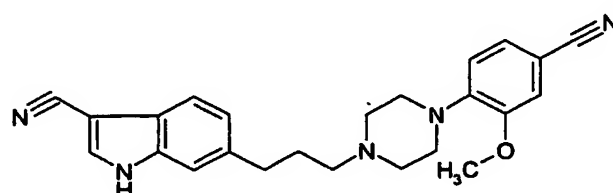


20

6-{3-[4-(4-Cyano-3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-1H-indole-3-carbonitrile

25

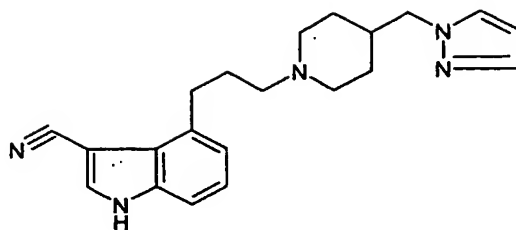
ff)



30

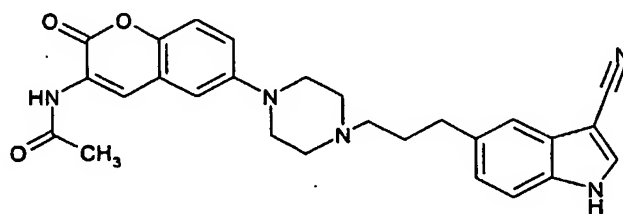
6-{3-[4-(4-Cyano-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-1H-indole-3-carbonitrile

gg)



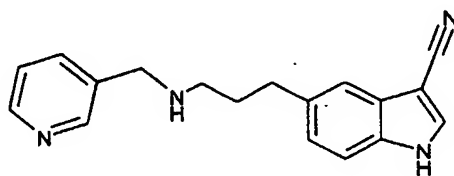
4-[3-(4-Pyrazol-1-ylmethyl-1-piperidyl)-propyl]-1H-indol-3-carbonitril

hh)



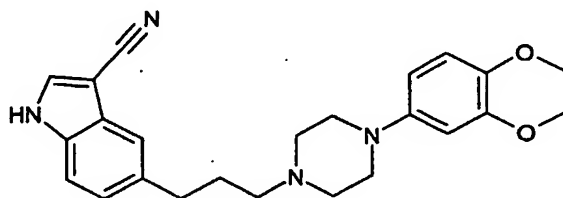
N-(6-{4-[3-(3-Cyano-1H-indol-5-yl)-propyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-acetamid

ii)



5-{3-[(Pyridin-3-ylmethyl)-amino]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril

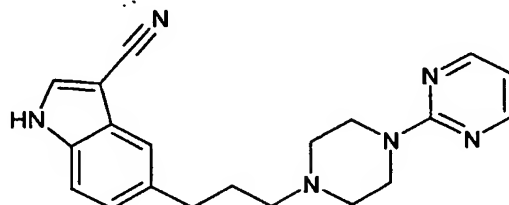
jj)



5-{3-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril

kk)

5

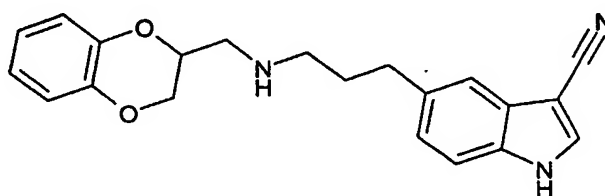


10

5-[3-(4-Pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-1H-indol-3-carbonitril

ll)

15

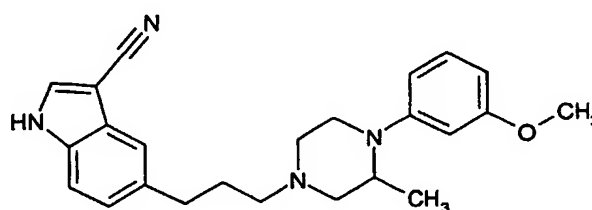


20

5-{3-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-amino]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril

mm)

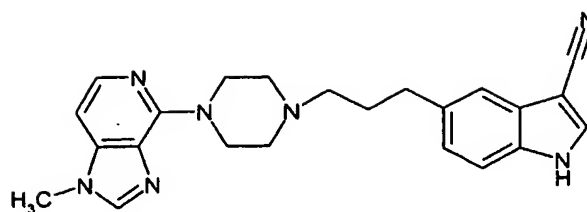
25



5-{3-[4-(3-Methoxy-phenyl)-3-methyl-piperazin-1-yl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril

30

nn)

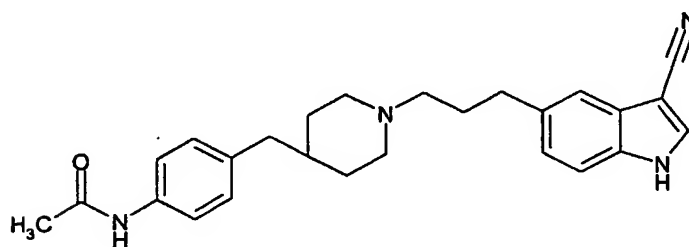


5

5-{3-[4-(1-Methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)-piperazin-1-yl]-  
propyl}-1H-indol-3-carbonitril

10

oo)

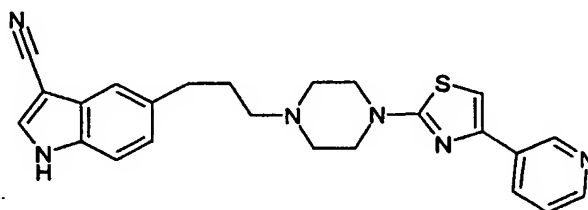


15

N-(4-{1-[3-(3-Cyano-1H-indol-5-yl)-propyl]-piperidin-4-ylmethyl}-  
phenyl)-acetamid

20

pp)



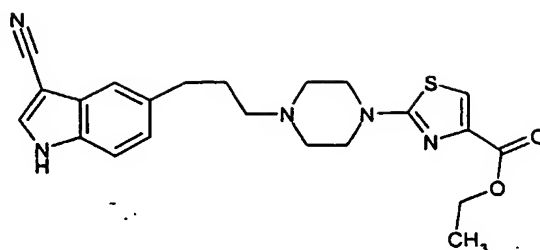
25

5-{3-[4-(4-Pyridin-3-yl-thiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-1H-indol-3-  
carbonitril

30

qq)



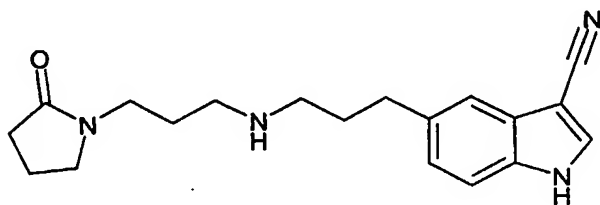


5

2-{4-[3-(3-Cyano-1H-indol-5-yl)-propyl]-piperazin-1-yl}-thiazol-4-carbonsäureethylester

10

rr)

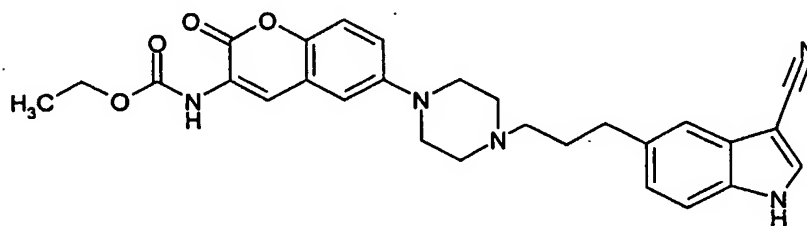


15

5-{3-[3-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-propylamino]-propyl}-1H-indole-3-carbonitril

20

ss)



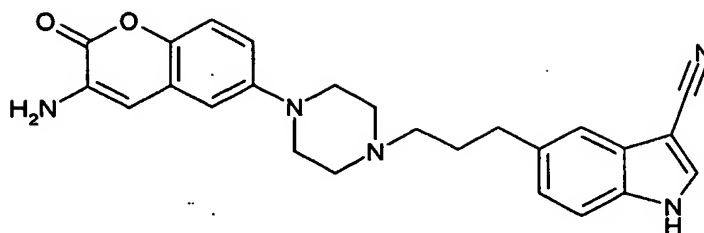
25

(6-{4-[3-(3-Cyano-1H-indol-5-yl)-propyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-carbaminsäureethylester

30

tt)

5

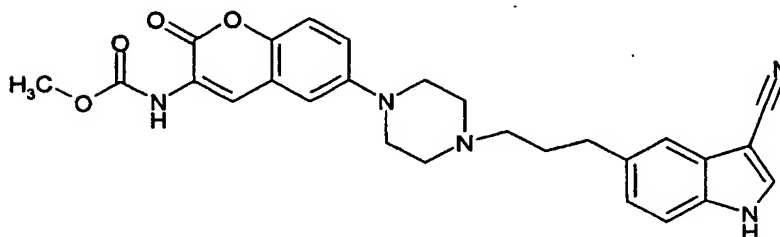


5-{3-[4-(3-Amino-2-oxo-2H-chromen-6-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril

10

uu)

15

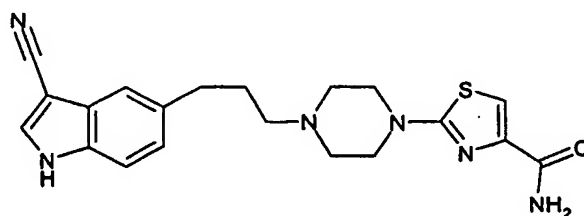


20

(6-{4-[3-(3-Cyano-1H-indol-5-yl)-propyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-carbaminsäuremethylester

vv)

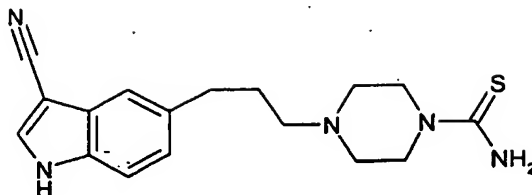
25



30

2-{4-[3-(3-Cyano-1H-indol-5-yl)-propyl]-piperazin-1-yl}-thiazol-4-carbonsäureamid

ww)



4-[3-(3-Cyano-1H-indol-5-yl)-propyl]-piperazin-1-thiocarbon-  
säureamid

sowie deren Salzen und Solvaten, bevorzugt deren physiologisch verträglichen Salzen und Solvaten und insbesondere deren physiologisch verträglichen Salzen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können, abhängig von der Auswahl der vorstehend beschriebenen Substituenten und Reste, ein oder mehrere chirale Zentren, insbesondere ein oder mehrere chirale Kohlenstoffatome, aufweisen. Wenn eine erfindungsgemäße Verbindung definierter Zusammensetzung ein oder mehrere chirale Zentren aufweist, kann diese Verbindung definierter Zusammensetzung in unterschiedlichen Stereoisomeren vorliegen. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind alle möglichen solchen Stereoisomere erfindungsgemäßer Verbindungen, die sowohl als einzelne, stereochemisch einheitliche Verbindungen, als auch als Gemische zweier oder mehrerer stereochemisch einheitlicher Verbindungen vorliegen können. Im Falle von Gemischen zweier oder mehrerer Stereoisomere können die einzelnen Stereoisomere in unterschiedlichen oder gleichen Anteilen vorliegen. Bei Gemischen aus zwei Stereoisomeren, in gleichen Anteilen vorliegen und optische Antipoden darstellen, spricht man von racemischen Gemischen. Racemische Gemische von Verbindungen der Formel I sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt,

wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von  
5 an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe, z. B. die Verbindungen der Formel II und/oder III können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus  
10 dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu der Verbindung der Formel I umsetzt.

Die Verbindung der Formel I kann vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Benzylpiperidin, Phenoxypiperidin oder  
15 Derivaten davon, insbesondere 4-(4-Fluorobenzyl)-piperidin, 4-(2,4-Difluorbenzyl)-piperidin oder 4-(4-Fluorphenoxy)-piperidin, umsetzt.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II in der Regel neu. Sie können aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden. Die Ausgangsverbindungen der Formel III sind entweder neu oder literaturbekannt bzw.  
20 handelsüblich. In jedem Fall können sie jedoch nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

In den Verbindungen der Formel II bedeutet  $L^1$  vorzugsweise Cl, Br, I, OH, eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe, insbesondere eine reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe, wie eine Alkylsulfonyloxy-Gruppe mit 1-6  
25 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy-Gruppe mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy), oder eine Diazoniumgruppe.

In den Verbindungen der Formel III bedeutet  $L^2$  vorzugsweise H oder eine die Aminofunktion aktivierende Gruppe, beispielsweise ein Metallion. Geeignete Metallionen sind insbesondere Alkalimetall-, Erdalkalimetall- oder  
30

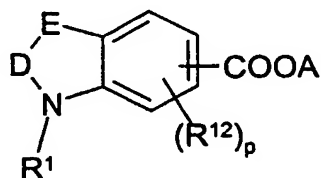
Aluminium-Ionen. Bevorzugt als Metallionen sind Alkalimetallionen, insbesondere Li, Na oder K. Bei mehrwertigen Metallionen bildet sich oft ein Komplex aus Metallion und zwei oder mehreren Verbindungen der Formel III, wobei der Komplex stöchiometrisch in der Regel so viele Verbindungen der Formel III umfasst, wie es der Wertigkeit des Metallion entspricht.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise in Gegenwart eines säurebindenden Mittels. Als säurebindende Mittel kommen alle in der organischen Synthesechemie üblichen Basen, sowohl anorganische als auch organische, bevorzugt organische Basen, in Betracht. Beispiele für geeignete organische Basen sind Triethylamin, Diisopropylamin (DIPEA), Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin. Auch der Zusatz einer anorganischen Base, wie beispielsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums, kann günstig sein.

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa -30° und 180°, normalerweise zwischen -20° und 140°, bevorzugt zwischen -10° und 130° und insbesondere zwischen etwa 0° und etwa 120°. In vielen Fällen ist es günstig, die Umsetzung einer Ausgangsverbindung der Formel II mit einer Ausgangsverbindung der Formel III bei vergleichsweise hohen Temperaturen durchzuführen, beispielsweise bei einer Temperatur im Bereich von 70° bis 130°, bevorzugt 80° bis 120° und insbesondere 90° bis 110°, z. B. bei etwa 100°. Bei einer Umsetzung in diesem Temperaturbereich ist es in vielen Fällen günstig, eine organische Base, wie Triethylamin oder Diisopropylamin, oder bevorzugt eine anorganische Base, wie Natriumhydroxid, Natriumcarbonat und insbesondere Natriumhydrogencarbonat, zu verwenden.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat, Wasser oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

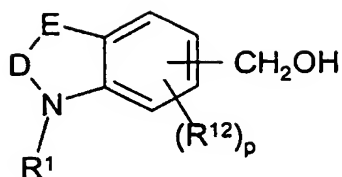
Die Ausgangsverbindungen der Formel II, insbesondere solche, bei denen X für  $(\text{CHR}^7)_3$  und vorzugsweise für einen Propylenrest, d. h. für  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  steht, lassen sich vorteilhaft in einer mehrstufigen Synthesesequenz herstellen, die von einer Verbindung der Formel VI



VI

ausgeht.

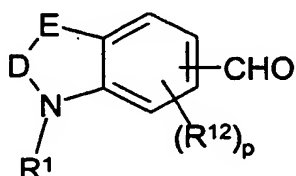
In einem ersten Schritt wird die Estergruppe COOA der Verbindung der Formel VI zu einer Hydroxymethyl-Gruppe  $\text{CH}_2\text{-OH}$  reduziert, beispielsweise mit Hydriden, vorzugsweise komplexen Hydriden, wie Lithiumaluminiumhydrid. Man erhält so ein Hydroxymethyl-Derivat der Formel VII,



VII

5

welches in einem zweiten Schritt mit einem Oxidationsmittel, wie beispielsweise Braunstein ( $\text{MnO}_2$ ), in ein Aldehyd-Derivat der Formel VIII



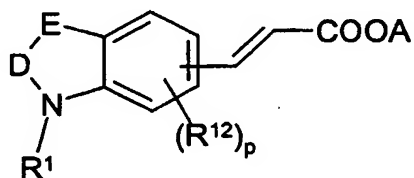
VIII

10

überführt werden kann. Das Aldehyd-Derivat der Formel VIII kann in einem dritten Reaktionsschritt mit einem Essigsäure-Derivat  $\text{CH}_3\text{-COOA}$ , vorzugsweise Ethylacetat und insbesondere Methylacetat, kondensiert werden (Aldolkondensation). Die Kondensation wird vorzugsweise unter basischen Bedingungen durchgeführt, beispielsweise mit Alkoholaten, wie Natrium-methanolat oder Natriumethanolat, als Base. Man erhält in diesem dritten Schritt ein Acrylat-Derivat der Formel IX,

15

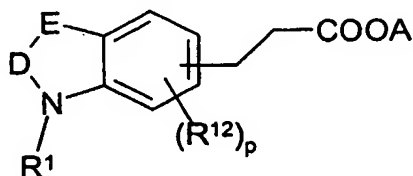
20



IX

25

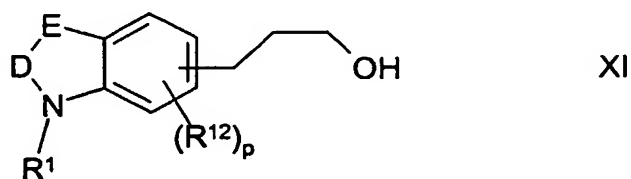
welches in einem vierten Schritt zu einer Verbindung der Formel X



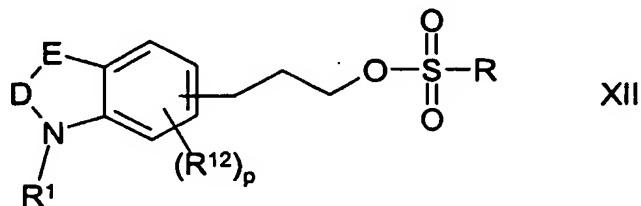
X

30

hydriert werden kann, z. B. in einer Wasserstoff-Atmosphäre in Gegenwart eines Platinmetall-Katalysators, wie beispielsweise Palladium/Kohlenstoff. Die Verbindung der Formel X kann anschließend in einem fünften Schritt zu einem Alkohol-Derivat der Formel XI



reduziert werden. Als Reduktionsmittel für diesen Schritt kommen beispielsweise Metall- oder Borhydride und insbesondere komplexe Hydride, wie Lithiumaluminiumhydrid, und sogenannte deaktivierte komplexe Hydride, wie  $LiAl(OR)_xH_{4-x}$ , worin X für 1, 2 oder 3 und R für Alkylreste mit 1 bis von Kohlenstoffen steht. Ein für diese Reduktion geeignetes deaktivierte komplexes Hydrid ist unter dem Namen Vitride handelsüblich. Der Einsatz der so genannten deaktivierten komplexen Hydride ist insbesondere dann vorteilhaft, wenn man eine selektive Reduktion der COOA-Gruppe der Verbindung X zu einer Alkohol-Gruppe gemäß Formel XI in Gegenwart von anderen anderen, durch übliche Hydride, wie Lithiumaluminiumhydrid, reduzierbaren Gruppen, wie beispielsweise Nitril-Gruppen, erreichen möchte. Die Verbindung XI ist ein Beispiel für eine Verbindung der Formel II, worin X für  $CH_2CH_2CH_2$  und  $L^1$  für OH steht. Vorzugsweise überführt man eine Verbindung der Formel XI in eine Verbindung der Formel XII,

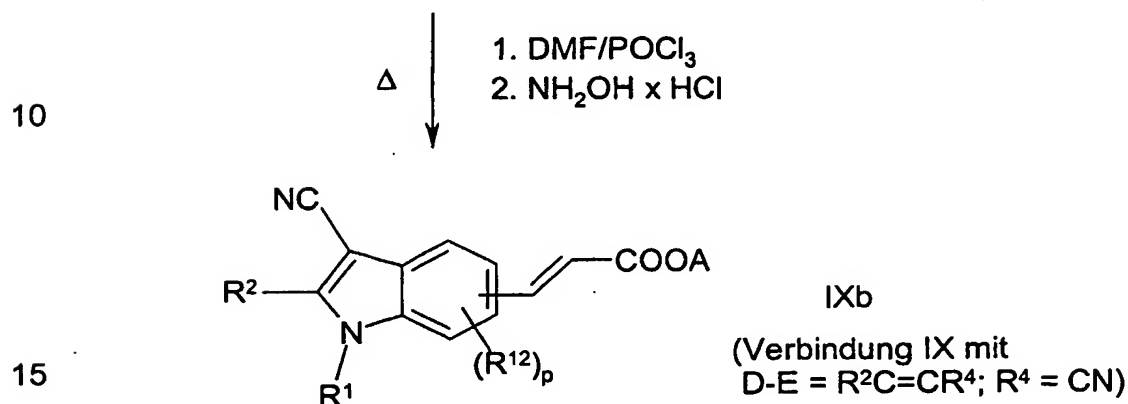
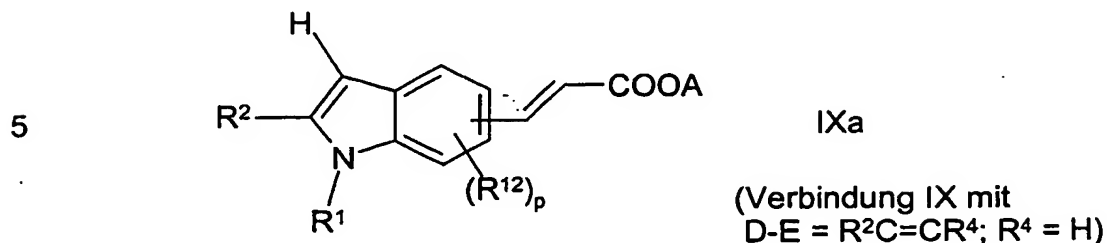




worin die OH-Gruppe reaktionsfähig verestert ist, beispielsweise durch Umsetzung mit Alkyl- oder Arylsulfonylchloriden, vorzugsweise in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Alkylaminen und insbesondere Triethylamin oder Diisopropylamin. Die Verbindungen der Formel XI oder vorzugsweise der Formel XII werden anschließend mit einer Verbindung der Formel III, worin  $L^2$  vorzugsweise für H steht, zu einer Verbindung der Formel I umgesetzt, bevorzugt in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Alkalimetallhydroxiden, Alkalimetallcarbonaten und insbesondere Alkalimetallhydrogencarbonaten.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin D-E für  $R^2C=CR^4$  und  $R^2$  und/oder  $R^4$  für CN steht, ist es vorteilhaft, von Verbindungen der Formel VI auszugehen, in denen D-E für  $R^2C=CR^4$  und  $R^2$  und/oder  $R^4$  für H steht, und diese zunächst wie vorstehend beschrieben zu Verbindungen der Formeln VII, VII VIII und IX umzusetzen, in denen D-E für  $R^2C=CR^4$  und  $R^2$  und/oder  $R^4$  für H steht. Die Umwandlung von  $R^2$  und/oder  $R^4$  von H in CN wird dann bevorzugt so durchgeführt, dass man zunächst Dimethylformamid mit Phosphorylchlorid reagieren lässt, eine Verbindung der Formel IX, in der D-E für  $R^2C=CR^4$  und  $R^2$  und/oder  $R^4$  für H steht und insbesondere eine Verbindung der Formel IXa, in der D-E für  $R^2C=CR^4$  und  $R^2$  und  $R^4$  für H steht, zugibt, das Reaktionsgemisch vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen 50 und 150 °C und insbesondere 80 bis 130 °C reagieren lässt, vorzugsweise für eine Zeit im Bereich von zehn Minuten bis zwei Stunden und insbesondere 30 bis 90 Minuten. Anschließend setzt man das Reaktionsgemisch mit Hydroxylammoniumchlorid (= Hydroxylamin-Hydrochlorid) um. Die Umsetzung mit Hydroxylammoniumchlorid wird vorzugsweise in einem Temperaturbereich wie vorstehend beschrieben und in einen Zeitraum von 2 bis 60 Minuten und insbesondere 5 bis 30 Minuten durchgeführt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch vorzugsweise hydrolysiert und die Verbindung der Formel IX, worin D-E für  $R^2C=CR^4$  und  $R^2$  und/oder  $R^4$  für CN steht, oder, wenn man eine Verbindung der Formel IXa eingesetzt hat, die Verbindung der Formel IXb, worin

D-E für  $R^2C=CR^4$  und  $R^2$  für H und  $R^4$  für CN steht, nach üblichen, dem Fachmann geläufigen Methoden isoliert.



Das vorstehende Verfahren eignet sich insbesondere für die Umwandlung von Verbindungen der Formel IX, in denen D-E für  $R^2C=CR^4$  und  $R^2$  und  $R^4$  für H steht, in Verbindungen der Formel IX, in denen D-E für  $R^2C=CR^4$ ,  $R^2$  für H und  $R^4$  für CN steht.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische

ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und Disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Die Erfindungsgemäßen Verbindungen können als Therapeutika, Diagnostika und/oder Kosmetika beziehungsweise zusammen mit einem oder mehreren von den erfindungsgemäßen Verbindungen verschiedenen Wirkstoffen und/oder Hilfsstoffen in Therapeutika, Diagnostika und oder Kosmetika verwendet werden. Üblicherweise werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Form von pharmazeutischen, diagnostischen und/oder kosmetischen Formulierungen eingesetzt. Solche Formulierungen und Verfahren zu ihrer Herstellung sind dem Fachmann bekannt.

Beispiele für solche Formulierungen sind wenigstens eine erfindungsgemäße Verbindung enthaltende Suspensionen, Emulsionen, Lösungen, Liposome, Salze, Pasten, bioabbaubare Polymere, Nanopartikel, Tabletten, beschichtete Tabletten, Dragees, Filmtabletten, Kapseln, Pillen, Granulate, Pulver, Aerosole, Tropfen oder Sprays.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen bzw. Formulierungen, die wenigstens eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten, können an Mensch oder Tier verabreicht werden, z. B. lokal oder systemisch und insbesondere oral, intravenös, intraperitoneal, subkutan, transdermal, nasal, buccal und/oder iontophoretisch.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer der Verbindungen der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale, topische Applikation oder für eine Applikation in Form eines Inhalation-Sprays eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine.

Für die Applikation als Inhalationsspray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgas oder Treibgasgemisch (z. B. CO<sub>2</sub> oder Fluorchlorkohlenwasserstoffen) enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen sein können, z. B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabreicht werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze und/oder eines ihrer Solvate zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

Die Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze können als exzitatorische Aminosäure-Antagonist bei der Bekämpfung von Krankheiten, insbesondere zur Bekämpfung von neurodegenerativen Erkrankungen einschließlich cerebrovaskulären Krankheiten, Epilepsie, Schizophrenie, der Alzheimer-, der Parkinson- bzw. der Huntington-Krankheit, cerebralen Ischämien, Infarkten oder Psychosen verwendet werden.

Gegenstand der vorliegenden Verbindung ist daher die Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Schizophrenie, Depression, Demenz, Parkinsonschen Krankheit, Morbus Alzheimer, Lewy Bodies Dementia, Huntington, Tourette Syndrom, Angst, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, neurodegenerativen Erkrankungen und anderen kognitiven Beeinträchtigungen, sowie Nikotinabhängigkeit und Schmerzen.

Dabei können die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Regel in Analogie zu anderen bekannten Verbindungen mit ähnlichem Wirkprofil, wie z.B. Ifenprodil, verabreicht werden, vorzugsweise in Dosierungen zwischen  
5 etwa 0,05 und 500 mg, insbesondere zwischen 0,5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 2 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom  
10 Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die parenterale Applikation ist bevorzugt. Die orale Applikation ist besonders bevorzugt.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen bei vergleichsweise leichter Herstellbarkeit ein vorteilhaftes Wirkprofil. So zeigen erfindungsgemäße Verbindungen in Rezeptorbindungstests eine Affinität zur Ifenprodil-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors bereits in nanomolaren Konzentrationen. Vorzugsweise zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen  
20 darüber hinaus als Polyamin-Antagonisten mit bevorzugt selektiver Bindung am NR2B-Rezeptor der NMDA-Unterrezeptor-Klasse durch keine oder eine nur sehr geringe Verlängerung des QT-Segments im Elektrokardiogramm aus.

25 Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Prodrugs, Derivate, Solvate, Stereoisomere und Salze eignen sich besonders bevorzugt zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Spannungszuständen, Depressionen, Angstzuständen, Schizophrenie, Magen-Darm-Trakt-Störungen, Übelkeit, tardiven Dyskinesien,  
30 Parkinsonismus und/oder Psychosen und von Nebenwirkungen bei der Behandlung der Hypertonie (z. B. mit  $\alpha$ -Methyldopa). Ferner können die

Verbindungen vorteilhaft in der Endokrinologie und Gynäkologie Verwendung finden, z. B. zur Therapie von Akromegalie, Hypogonadismus, sekundärer Amenorrhoe, prämenstruellem Syndrom, unerwünschter puerperaler Laktation, weiterhin zur Prophylaxe und Therapie cerebraler Störungen (z. B. Migräne), insbesondere in der Geriatrie ähnlich wie gewisse Ergot-Alkaloide.

Ganz besonders bevorzugt können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch als Therapeutika zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktschehen (apoplexia cerebri), wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien und zur Behandlung von Hirn- und Rückenmarkstraumata eingesetzt werden.

Insbesondere sind die erfindungsgemäßen Verbindungen geeignet als Arzneimittelwirkstoffe für Anxiolytika, Antidepressiva, Antipsychotika, Neuroleptika, Antihypertonika und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (OCD), Schlafstörungen, tardiver Dyskinesien, Lernstörungen, altersabhängiger Erinnerungsstörungen, Essstörungen wie Bulimie und/oder Sexualfunktionsstörungen.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen für die vorstehend genannten Indikationen/Anwendungsgebiete, bevorzugt für die in den zwei vorstehenden Absätzen genannten Indikationen/Anwendungsgebiete, in der Regel in Analogie zu bekannten, im Handel befindlichen Präparaten (z. B. Citalopram und Fluoxetine) verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,2 und 500 mg, insbesondere zwischen 0,2 und 50 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,001 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die niedrigen Dosierungen liegen zwischen etwa 0,2 und 500 mg, insbesondere zwischen 0,2 und 50 mg pro Dosierungseinheit. Die niedrigen Dosierungen (etwa 0,2 bis 1 mg pro Dosierungseinheit; etwa 0,001 bis 0,005 mg/kg Körpergewicht) kommen dabei insbesondere für die Verwendung als Migränemittel in Betracht; für die

übrigen Indikationen werden Dosierungen zwischen 10 und 50 mg pro Dosierungseinheit bevorzugt. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist für die vorstehend genannten Indikationen bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet gegebenenfalls die organische Phase, z. B. über Natriumsulfat, dampft die organische Phase ein und reinigt den erhaltenen Rückstand durch Chromatographie, z. B. an Kieselgel, und/oder durch Kristallisation.

### Beispiel 1

Herstellung von 4-{3-[4-(Fluorbenzyl)-piperidin-1-yl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril (= EMD 432517)

#### 1.1. Schritt a: Herstellung von 4-Hydroxymethylindol (2)

Eine Suspension von  $\text{LiAlH}_4$  in 100 ml Tetrahydrofuran wird unter Schutzgasatmosphäre ( $\text{N}_2$ ) so mit einer Lösung von 25 g 4-Indolcarbonsäure-methylester (1) in 200 ml Tetrahydrofuran versetzt, dass die Temperatur des Reaktionsgemischs 40 °C nicht übersteigt. Nach beendeter Zugabe rührt man das Reaktionsgemisch



noch etwa zwei Stunden bei Raumtemperatur (25 °C), bis der 4-Indolcarbonsäuremethylester vollständig umgesetzt ist. Anschließend hydrolysiert man das Reaktionsgemisch durch Zugabe von Eiswasser (etwa 100 ml) und filtriert das Hydrolysat über ein Bett aus Kieselgur ab. Nach destillativer Entfernung des Tetrahydrofurans wird die erhaltene wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die erhaltene organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält 16,0 g (76% der Theorie) eines leicht beige gefärbten kristallinen Rückstands von 4-Hydroxymethylindol (2).

#### 1.2. Schritt b: Herstellung von 4-Formylindol (3)

Eine Lösung von 74 g 4-Hydroxymethylindol (2) in 3 Litern Dichlormethan wird unter Rühren langsam mit Braunstein ( $\text{MnO}_2$ ) versetzt und anschließend 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend filtriert man das Reaktionsgemisch über Kieselgur ab und engt das Filtrat ein. Den erhaltenen kristallinen Rückstand verrührt man mit Cyclohexan und filtriert im Vakuum. Nach Trocknen erhält man 63 g (86% der Theorie) kristallines 4-Formylindol (3).

#### 1.3. Schritt c: Herstellung von 3-(1H-Indol-4-yl)-acrylsäuremethylester (4)

Zu 300 ml Tetrahydrofuran gibt man unter Rühren bei 5 °C unter Schutzgas ( $\text{N}_2$ ) 48 g Natriummethanolat, kühlt die Suspension auf 0 °C, gibt bei 0 bis 3 °C Tropfenweise 70 ml Methylacetat zu und rührt weitere 45 Minuten bei dieser Temperatur. Anschließend gibt man unter Rühren eine Lösung aus 43 g 4-Formylindol (3) in 300 ml Tetrahydrofuran hinzu, wobei die Temperatur 3 °C nicht übersteigt. Anschließend rührt man noch zwei Stunden bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch eingeeengt, der Rück-

stand in Methylacetat gelöst und mit Wasser extrahiert. Die erhaltene organische Phase wird getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält 35 g (59% der Theorie) eines leicht beige gefärbten kristallinen Rückstands von 3-(1H-Indol-4-yl)-acrylsäuremethylester (4).

#### 1.4. Schritt d: Herstellung von Indol-Carbonitril 5

Zu 100 ml Dimethylformamid tropft man unter Kühlung im Eisbad Phosphorylchlorid, sodass die Temperatur des Gemisches etwa 20 bis 30 °C beträgt. Anschließend gibt man Tropfenweise bei Raumtemperatur eine Lösung von 25 g 3-(1H-Indol-4-yl)-acrylsäure in 100 ml Dimethylformamid zu wobei die Temperatur auf 60 °C ansteigt. Anschließend rührt man eine Stunde bei 125 °C. Danach gibt man eine warme Lösung von 17,2 g Hydroxylammoniumchlorid in 100 ml Dimethylformamid zu und rührt noch 15 Minuten bei 120 °C. Man kühlt das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur und tropft es unter Rühren auf Eiswasser, wobei beige gefärbte Kristalle ausfallen. Man rührt weitere zwei Stunden, filtriert ab und trocknet den kristallinen Rückstand über Nacht bei 120 °C im Vakuum. Man erhält 23,5 g (84 % der Theorie) eines leicht beige gefärbten kristallinen Rückstands von Indol-Carbonitril 5.

#### 1.5. Schritt e: Herstellung von Verbindung 6

5 g Indol-Carbonitril 5 werden unter Schutzgasatmosphäre (N<sub>2</sub>) in Methanol gelöst, mit Palladium auf Aktivkohle (Pd/C) versetzt und bei Raumtemperatur unter Normaldruck mit Wasserstoff bis zur vollständigen Umsetzung hydriert. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel

5 befreit. Der Rückstand wird in Methylacetat aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat als Eluenten gereinigt. Man erhält 4,2 g (84% der Theorie) beige gefärbten kristallinen Rückstand von Verbindung 6.

#### 1.6. Schritt f: Herstellung von Verbindung 7

10 Unter Schutzgasatmosphäre löst man 18,2 g von Verbindung 6 in 1000 ml Tetrahydrofuran und kühlt die Lösung auf 0 °C. Anschließend tropft man eine Lösung aus 60 ml Vitride in 60 ml Toluol so zu, dass die Temperatur im Bereich von 2 bis 8 °C bleibt und rührt weitere drei Stunden bei 5 °C. Während der Zugabe des Vitride  
15 kann sich ein Niederschlag bilden, welcher welcher sich jedoch in der Regel beim anschließenden Rühren wieder auflöst. Überschüssiges Vitride wird durch Zugabe von 250 ml Wasser hydrolysiert, wobei ein Niederschlag ausfallen kann. Man gibt weitere 200 ml Wasser und 300 ml Ethylacetat zu und lässt über Nacht stehen.  
20 Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Kieselgur filtriert, der Rückstand verworfen und die Phasen des Filtrats getrennt. Die organische Phase wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und durch Chromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat als Eluenten gereinigt. Man erhält 13,5 g (84% der Theorie) beige gefärbten kristallinen Rückstand von Verbindung 7.  
25

#### 1.7. Schritt g: Herstellung von Verbindung 8

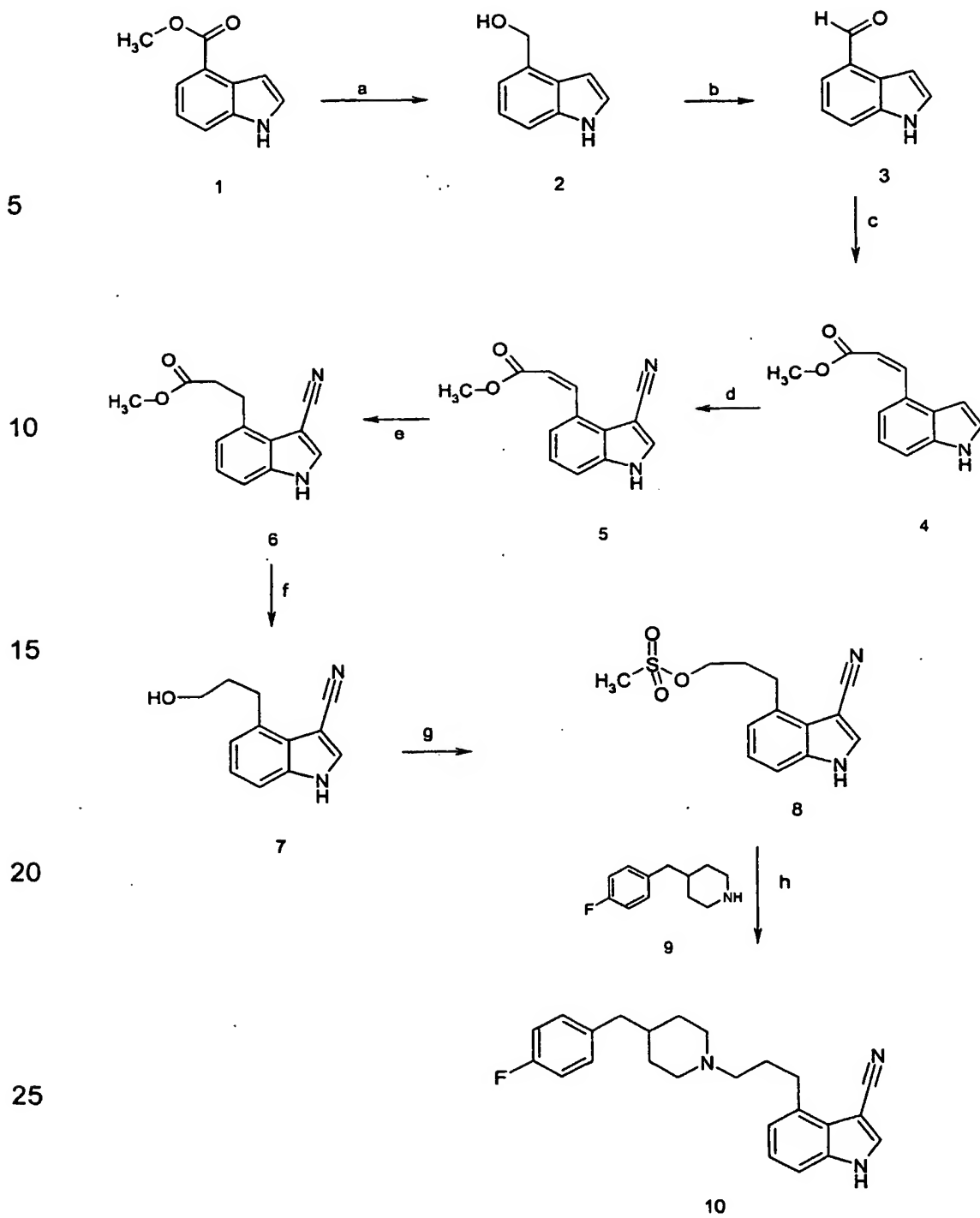
30 Eine Lösung von 6 g der Verbindung 7 in 80 ml Dichlormethan und 80 ml Tetrahydrofuran wird auf 2 °C gekühlt. Man gibt 2,3 ml Methansulfonsäurechlorid zu, rührt Kurz und gibt anschließend bei 2

bis 5 °C 5,3 ml Triethylamin zu. Anschließend rührt man noch 2 Stunden bei 2 °C. Danach gießt man das Reaktionsgemisch auf Eiswasser, extrahiert die wässrige Phase und befreit die vereinigten organischen Phasen im Vakuum vom Lösungsmittel. Man erhält 7,6 g (91% der Theorie) braun gefärbten kristallinen Rückstand von Verbindung 8.

1.8. Schritt h: Herstellung von Verbindung 10

Eine Suspension von 0,50 Gramm der Verbindung 8 in 10 ml Acetonitril wird unter Rühren mit 0,40 Gramm 4-(4-Fluorbenzyl)-piperidin (9) und 0,42 Gramm Natriumhydrogencarbonat versetzt und 24 Stunden bei 100 °C gerührt. Anschließend kühlt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt, in Aceton gelöst und mit etherischer Salzsäure versetzt. Der sich bildende kristalline Niederschlag wird durch Filtration abgetrennt und getrocknet. Man erhält 230 mg (35% der Theorie) der Verbindung 10 (4-{3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril als Hydrochlorid.

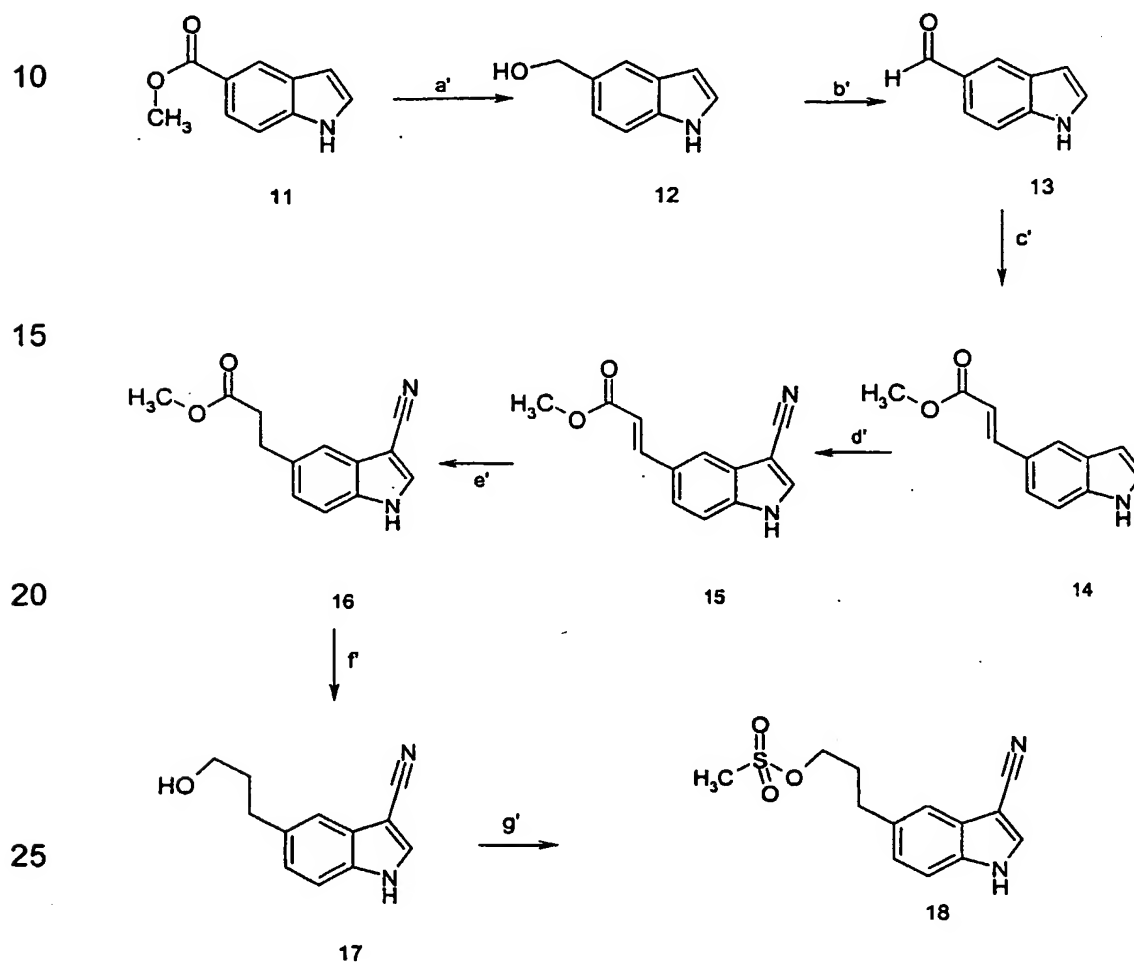
Das nachfolgende Formelschema betrifft die Herstellung von 4-{3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril gemäß Beispiel 1. Die Kleinbuchstaben a bis h auf den Reaktionspfeilen korrespondieren mit den vorstehend beschriebenen Reaktionsschritten a bis h.



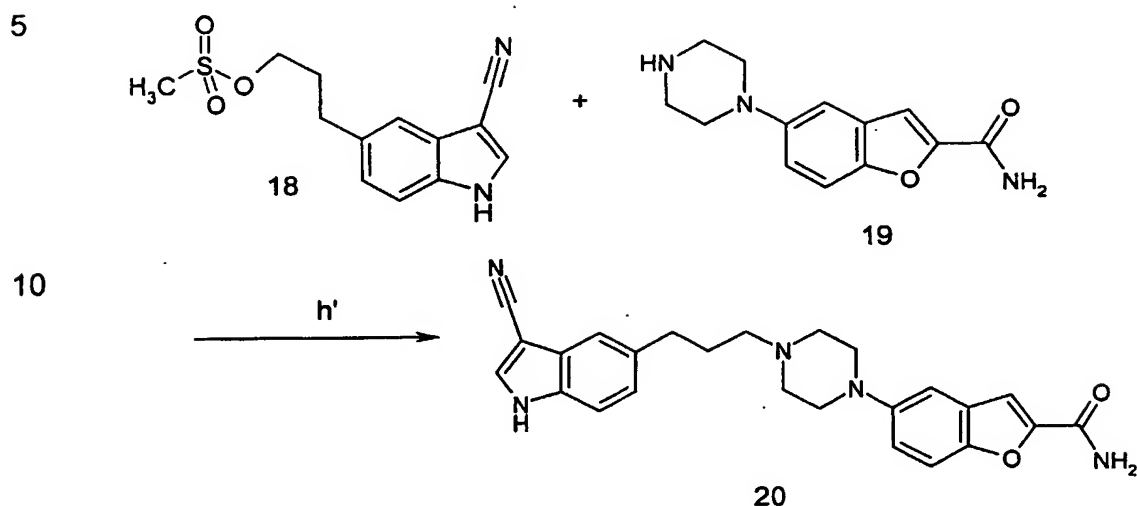
**Beispiel 2**

Verfahrensschritte a' bis g': Herstellung von Verbindung **18**

Unter analoger Anwendung der in Beispiel 1 in den Reaktionsschritten a bis g durchgeführten Reaktionssequenz wurde gemäß nachstehenden Formelschema in den Reaktionsschritten a' bis h' die Verbindung **18** erhalten.



In Analogie zu Verfahrensschritt h von Beispiel 1 kann gemäß nachstehenden Bedingungen durch Umsetzung von Verbindung **18** mit Verbindung **19** 5-{4-[3-(3-Cyano-1H-indol-5-yl)-propyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäureamid **20** erhalten werden:

Schritt h': Herstellung von Verbindung 20

Eine Suspension von 1,00 Gramm der Verbindung 18 in 30 ml Acetonitril wird unter Rühren mit 0,90 g 5-Piperazin-1-yl-benzofuran-2-carbonsäureamid (19) und 1,4 g Ethyldiisopropylamin (DIPEA) versetzt und 18 Stunden unter Rückfluss gerührt. Anschließend kühlt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur, gibt Methanol (20 ml) zu und erhitzt weitere drei Stunden zum Rückfluß. Anschließend entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt den Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel. Der verhaltene Rückstand wird in Aceton gelöst und mit etherischer Salzsäure versetzt. Der sich bildende kristalline Niederschlag wird durch Filtration abgetrennt und getrocknet. Man erhält 0,4 g (22% der Theorie) der Verbindung 5-{4-[3-(3-Cyano-1H-indol-5-yl)-propyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäureamid 20 als Hydrochlorid.

**Beispiel 3**

Analog zu dem in Beispiel 1 oder Beispiel 2 beschriebenen Verfahren können folgende Verbindungen erhalten werden:

5

5-{3-[4-(4-Cyano-phenyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril (**21**);

5-{4-[3-(3-Cyano-1H-indol-6-yl)-propyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäureamid (**22**);

10

5-{3-[4-(2-Oxo-2H-chromen-6-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril (**23**);

5-{4-[3-(3-Cyano-1H-indol-4-yl)-propyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäureamid (**24**);

15

5-{3-[4-(1H-Indol-4-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-1-methansulfonyl-1H-indol-3-carbonitril (**25**);

5-[3-(4-Oxo-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-yl)-propyl]-1H-indol-3-carbonitril (**26**);

5-[3-(4-Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-1H-indol-3-carbonitril (**27**);

20

3-{1-[3-(3-Cyano-1H-indol-5-yl)-propyl]-piperidin-4-yl}-1H-indole-5-carbonsäureamid (**28**);

5-[3-(4-Chinolin-8-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-1H-indol-3-carbonitril (**29**);

5-{3-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril (**30**);

25

1-Methansulfonyl-5-[3-(4-oxo-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-yl)-propyl]-1H-indol-3-carbonitril (**31**);

5-{3-[4-(1H-Indol-4-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril (**32**);

30

5-{3-[4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril (**33**);



5-{3-[4-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril (34);

3-{1-[3-(3-Cyano-1H-indol-5-yl)-propyl]-piperidin-4-yl}-1H-indol-5-carbonitril (35);

5

5-{3-[4-(6-Fluor-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril (36);

5-{3-[4-(4-Fluor-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril (37);

10

5-[3-(4-Benzo[d]isothiazol-3-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-1H-indol-3-carbonitril (38);

4-{1-[3-(3-Cyano-1H-indol-6-yl)-propyl]-piperidin-4-yloxy}-benzamid (39);

15

6-{3-[4-(2-Cyano-3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril (40);

6-{3-[4-(4-Cyano-3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril (41);

6-{3-[4-(4-Cyano-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril (42);

20

4-[3-(4-Pyrazol-1-ylmethyl-1-piperidyl)-propyl]-1H-indol-3-carbonitril (43);

6-{3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril (44);

6-{3-[4-(2,4-Difluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril (45);

25

6-{3-[4-(4-Fluorphenoxy)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril (46);

4-{3-[4-(2,4-Difluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril (47);

30

4-{3-[4-(4-Fluorphenoxy)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril (48);

5-{3-[4-(4-Fluorphenoxy)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril

(49);

5-{3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril (50);

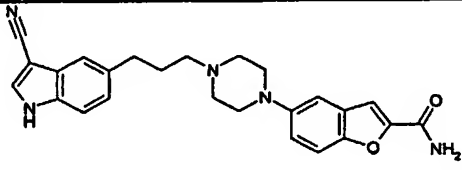
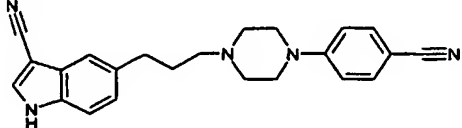
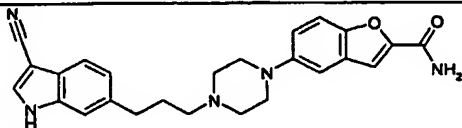
5-{3-[4-(2,4-Difluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril

(51).

Die Verbindungen können durch HPLC-Chromatographie gereinigt und/oder charakterisiert werden. Die Charakterisierung der Verbindungen über die Retentionszeit ( $R_t$ ) kann auf einer Säule 3 $\mu$  Silica-Rod mit einem 210 Sekunden Gradienten von 20 bis 100 % Wasser/Acetonitril/0,01% Trifluoressigsäure bei einem Fluss von 2,2 ml/Minute und einer Detektion bei einer Wellenlänge von 220 Nanometer erfolgen.

Physikalische Konstanten und analytische Daten (Massenspektrometrische Daten (HPLC-MS)) der wie vorstehend synthetisierten Verbindungen 20-43 sind in Tabelle I zusammengefasst.

Tabelle I

Verbindung	Struktur	MW g/mol	[M+H] HPLC-MS	$R_t$ (HPLC) /min
20			429	
21			370	
22			429	

5

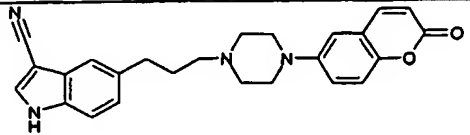
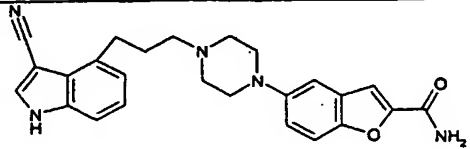
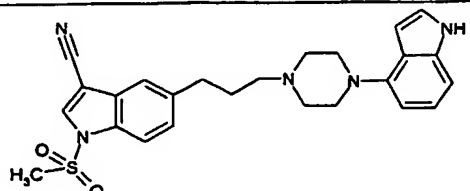
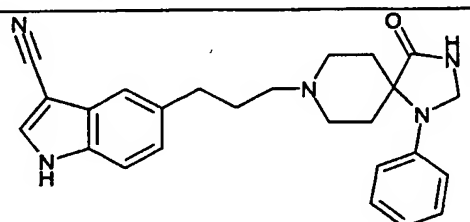
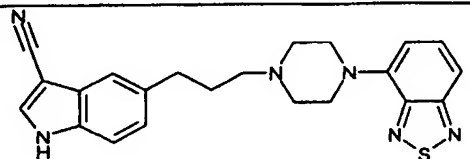
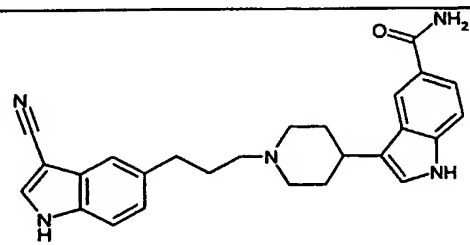
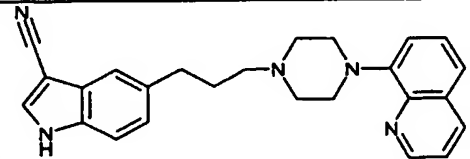
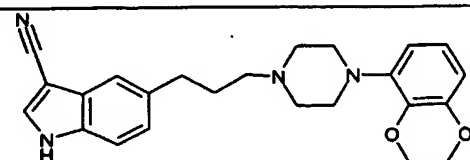
10

15

20

25

30

23		413	
24		429	
25		463	
26		415	
27		404	
28		426	
29		397	
30		403	

5

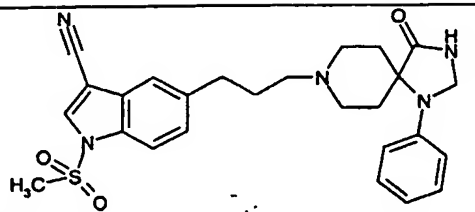
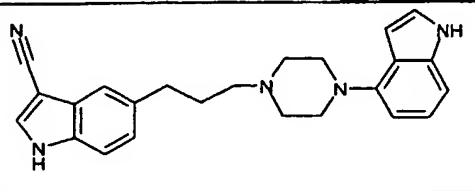
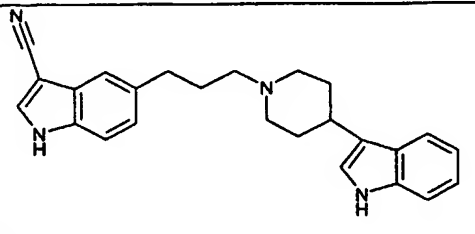
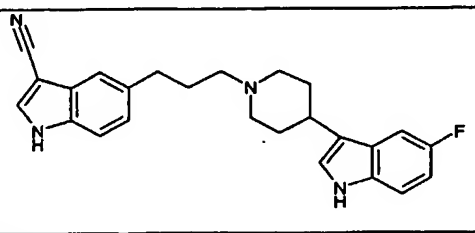
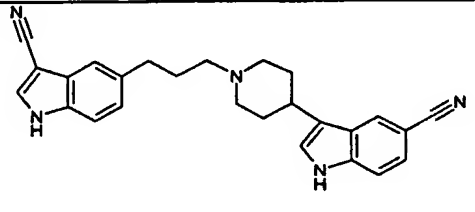
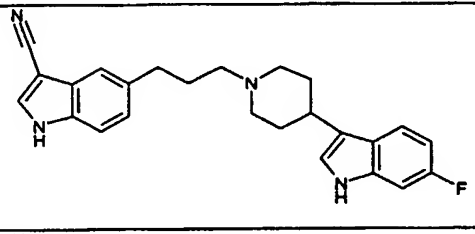
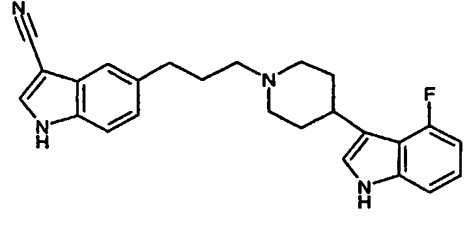
10

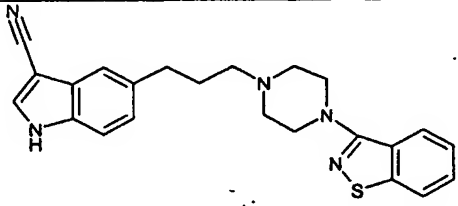
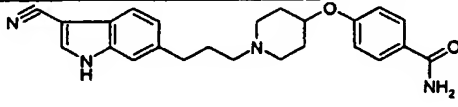
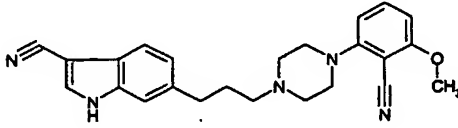
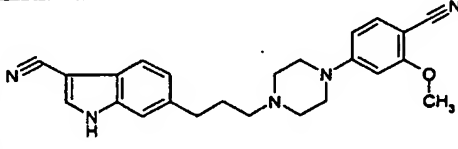
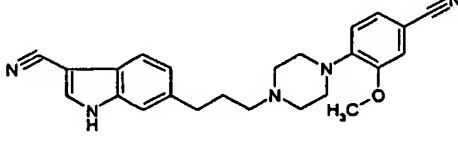
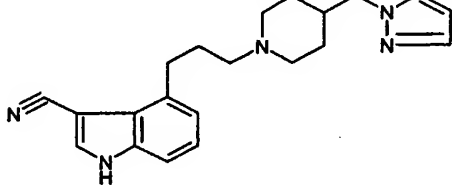
15

20

25

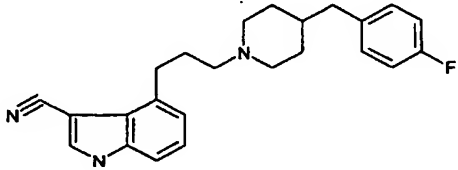
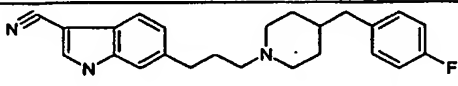
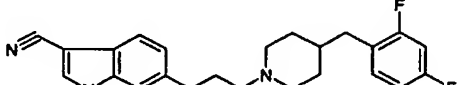
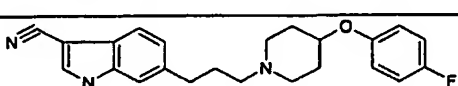
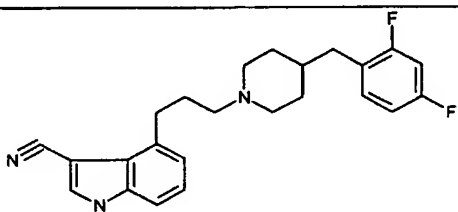
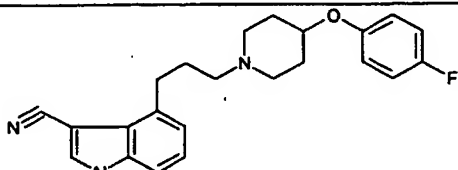
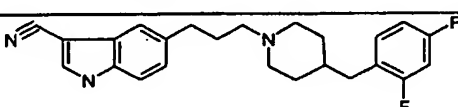
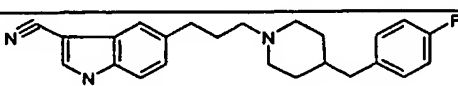
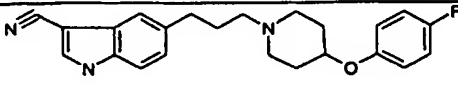
30

31		493	
32		384	
33		384	
34		401	
35		409	
36		401	
37		401	

38			403	
39			403	
40			400	
41			400	
42			400	
43			348	

Physikalische Konstanten und analytische Daten (Massenspektrometrische Daten (FAB-MS) und Retentionszeiten (HPLC)) der wie vorstehend synthetisierten Verbindungen 10 und 44-51 sind in Tabelle II zusammengefasst.

Tabelle II

Verbin- dung	Struktur	MW g/mol	[M+H] HPLC-MS	R <sub>t</sub> (HPLC) /min
10		375.49	376.20	1.428
44		375.49	376	1.203
45		393.48	394	1.236
46		377.47	378	1.172
47		393.48	394	1.443
48		377.47	378	1.347
49			394	
50			376	
51			378	

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

**Beispiel A: Injektionsgläser**

5 Eine Lösung von 100 g des Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

**Beispiel B: Suppositorien**

10 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g des Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

**Beispiel C: Lösung**

15 Man bereitet eine Lösung aus 1 g des Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in  
20 Form von Augentropfen verwendet werden.

**Beispiel D: Salbe**

25 Man mischt 500 mg des Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

**Beispiel E: Tabletten**

30 Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher

Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

#### **Beispiel F: Dragees**

5

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

10

#### **Beispiel G: Kapseln**

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

15

#### **Beispiel H: Ampullen**

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

20

#### **Beispiel I: Inhalations-Spray**

Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

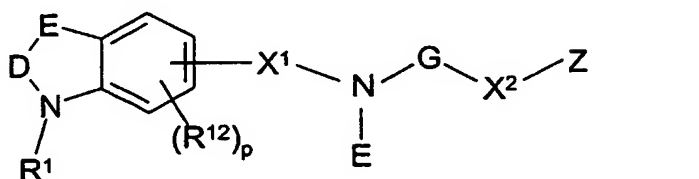
25

30



# Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I



10 worin

$R^1$  für H, A oder  $SO_2A$ ,

A für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 C-  
15 Atomen, Alkenyl mit 2 bis 10 C-Atomen oder Alkoxyalkyl mit  
2 bis 10 C-Atomen, und

D-E für  $R^2C=CR^4$  oder  $R^2R^3C-CR^4R^5$  steht,

worin

20  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  unabhängig ausgewählt sind unter  
H, A, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, Hal,  $CH_2Hal$ ,  $CH(Hal)_2$ ,  
 $C(Hal)_3$ ,  $NO_2$ ,  $(CH_2)_nCN$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)_2$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)Ar$ ,  
 $(CH_2)_nN(R^6)Het$ ,  $(CH_2)_nN(Ar)_2$ ,  $(CH_2)_nN(Het)_2$ ,  $(CH_2)_nCOOR^6$ ,  
 $(CH_2)_nCOOAr$ ,  $(CH_2)_nCOOHet$ ,  $(CH_2)_nCON(R^6)_2$ ,  
25  $(CH_2)_nCON(R^6)Ar$ ,  $(CH_2)_nCON(R^6)Het$ ,  $(CH_2)_nCON(Ar)_2$ ,  
 $(CH_2)_nCON(Het)_2$ ,  $(CH_2)_nNR^6COR^6$ ,  $(CH_2)_nNR^6CON(R^6)_2$ ,  
 $(CH_2)_nNR^6SO_2A$ ,  $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$ ,  $(CH_2)_nSO_2NR^6(CH_2)_mAr$ ,  
 $(CH_2)_nSO_2NR^6(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nS(O)_wR^6$ ,  $(CH_2)_nS(O)_wAr$ ,  
 $(CH_2)_nS(O)_wHet$ ,  $(CH_2)_nOOCR^6$ ,  $(CH_2)_nHet$ ,  $(CH_2)_nAr$ ,  
30  $(CH_2)_nCOR^6$ ,  $(CH_2)_nCO(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nCO(CH_2)_mHet$ ,  
 $(CH_2)_nCOO(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nCOO(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nOR^6$ ,

$(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^6$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  
5  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  $\text{CH}=\text{N}-\text{OA}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{N}-\text{OA}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{NHOA}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CH}=\text{N}-\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{OCOR}^6$ ,  
10  $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{COOR}^6$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCF}_3$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{R}^6)\text{HCOOR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{CH}_2\text{COHet}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{CH}_2\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CH}_2\text{COOR}^6$ ,  
15  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{CH}=\text{CHCOOR}^6$ ,  
 $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{NR}^6\text{Het}$ ,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OR}^6$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{COOR}^6)\text{COOR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CONH}_2)\text{COOR}^6$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CONH}_2)\text{CONH}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_2\text{COOR}^6)\text{COOR}^6$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{COOR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{CONH}_2$ ,  
20  $(\text{CH}_2)_n\text{CHR}^6\text{COR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CHR}^6\text{COOR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CHR}^6\text{CH}_2\text{OR}^6$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{OCN}$  oder  $(\text{CH}_2)_n\text{NCO}$  steht, worin

$\text{R}^6$  unabhängig ausgewählt ist unter H, A oder Cycloalkyl mit 3  
bis 7 C-Atomen,

25

Het für einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch  
A, Hal,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{OR}^6$ ,  $\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{COOR}^6$ ,  $\text{CON}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{NR}^6\text{COR}^6$ ,  
 $\text{NR}^6\text{CON}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_w\text{A}$   
und/oder  $\text{OOCR}^6$  substituierten, gesättigten, ungesättigten o-  
30 der aromatischen mono- oder bicyclischen heterocyclischen  
Rest steht,

- 5           Ar       für einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch  
A, Hal, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COOR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>,  
NR<sup>6</sup>CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>w</sub>A  
und/oder OOCR<sup>6</sup> substituierten aromatischen Kohlenwas-  
serstofferest mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen steht,
- w       für 0, 1, 2 oder 3, und
- 10          n, m      unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 stehen;
- X<sup>1</sup>      für (CHR<sup>7</sup>)<sub>g</sub>, oder (CHR<sup>7</sup>)<sub>h</sub>-Q-(CHR<sup>8</sup>)<sub>k</sub> steht, worin
- Q       ausgewählt ist unter O, S, N-R<sup>6</sup>, (O-CHR<sup>7</sup>)<sub>g</sub>, (CHR<sup>7</sup>-O)<sub>g</sub>,  
15           CR<sup>9</sup>=CR<sup>10</sup>, (O-CHR<sup>9</sup>CHR<sup>10</sup>)<sub>g</sub>, (CHR<sup>9</sup>CHR<sup>10</sup>-O)<sub>g</sub>, C=O, C=S,  
C=NR<sup>6</sup>, CH(OR<sup>6</sup>), C(OR<sup>6</sup>)(OR<sup>6</sup>), C(=O)O, OC(=O), OC(=O)O,  
C(=O)N(R<sup>6</sup>), N(R<sup>6</sup>)C(=O), C(=S)N(R<sup>6</sup>), N(R<sup>6</sup>)C(=S),  
OC(=O)N(R<sup>6</sup>), N(R<sup>6</sup>)C(=O)O, CH=N-O, CH=N-NR<sup>6</sup>,  
OC(O)NR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>C(O)O, S=O, SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup> und NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>,
- 20          g       für 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 steht,
- h, k      unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 stehen,  
und
- 25          R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> und R<sup>12</sup> unabhängig ausgewählt sind unter für den für  
R<sup>2</sup> bis R<sup>5</sup> angegebenen Bedeutungen;
- p       für 0, 1, 2 oder 3
- 30          E       H, A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-  
Atomen bedeutet,

G einen gegebenenfalls substituierten Alkylrest mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet, wobei die Substituenten ausgewählt sind unter den für  $R^4$  angegebenen Bedeutungen,

5 oder

E und

10 G zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, für einen unsubstituierten oder substituierten 5-, 6- oder 7-gliedrigen, mono- oder bicyclischen Heterocyclus stehen, der 1, 2 oder 3 weitere Heteroatome, ausgewählt unter N, O und S, aufweisen kann,

15  $X^2$  für eine Bindung steht oder unabhängig unter den für  $X^1$  angegebenen Bedeutungen ausgewählt ist,

20 Z H bedeutet oder für einen gesättigten, ein- oder mehrfach ethylenisch ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus mit 5 bis 10 C-Atomen oder einen gesättigten, ein- oder mehrfach ethylenisch ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 4 bis 9 C-Atomen steht, wobei der Carbocyclus oder Heterocyclus ein- oder mehrfach substituiert sein kann, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sind unter den von H verschiedenen Bedeutungen von  $R^2$  bis  $R^5$ , und wobei der Heterocyclus 1 bis 4 Heteroatome, unabhängig voneinander ausgewählt unter N, O und S, enthält,

und

30 Hal für F, Cl, Br oder I steht,  
sowie die pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere und Mischungen davon.

## 2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

A für geradkettiges Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder verzweigtes Alkyl mit 3 bis 6 C-Atomen, und

5

D-E für  $R^2C=CR^4$  oder  $R^2R^3C-CR^4R^5$ , insbesondere für  $R^2C=CR^4$ , steht,

worin  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^5$  unabhängig ausgewählt sind unter H, A und Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, und

10

$R^4$  für Hal,  $CH_2Hal$ ,  $CH(Hal)_2$ ,  $C(Hal)_3$ ,  $NO_2$ ,  $(CH_2)_nCN$ ,

$(CH_2)_nCOOR^6$ ,  $(CH_2)_nCON(R^6)_2$ ,  $(CH_2)_nNR^6COR^6$ ,

$(CH_2)_nNR^6CON(R^6)_2$ ,  $(CH_2)_nNR^6SO_2A$ ,  $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$ ,

$(CH_2)_nS(O)_wA$ ,  $(CH_2)_nOOCR^6$ ,  $(CH_2)_nCOR^6$ ,

$(CH_2)_nCO(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nCO(CH_2)_mHet$ ,

15

$(CH_2)_nCOO(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nCOO(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nOR^6$ ,

$(CH_2)_nO(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nO(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nSR^6$ ,

$(CH_2)_nS(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nS(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)(CH_2)_mAr$ ,

$(CH_2)_nN(R^6)(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nSO_2N(R^6)(CH_2)_mAr$ ,

$(CH_2)_nN(R^6)SO_2(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nSO_2N(R^6)(CH_2)_mHet$ ,

20

$(CH_2)_nN(R^6)SO_2(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nCON(R^6)(CH_2)_mAr$ ,

$(CH_2)_nN(R^6)CO(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nCON(R^6)(CH_2)_mHet$ ,

$(CH_2)_nN(R^6)CO(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)_2$ ,  $(CH_2)_nOCOR^6$ ,

$(CH_2)_nOC(O)N(R^6)_2$ ,  $(CH_2)_nOC(O)NR^6(CH_2)_mAr$ ,

$(CH_2)_nOC(O)NR^6(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nNR^6COOR^6$ ,

25

$(CH_2)_nNR^6COO(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nNR^6COO(CH_2)_mHet$ ,

$(CH_2)_nN(R^6)CH_2CH_2OR^6$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)CH_2CH_2OCF_3$ ,

$(CH_2)_nN(R^6)C(R^6)HCOOR^6$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)CH_2COHet$ ,

$(CH_2)_nN(R^6)CH_2Het$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)CH_2CH_2N(R^6)CH_2COOR^6$ ,

$(CH_2)_nN(R^6)CH_2CH_2N(R^6)_2$ ,  $CH=CHCOOR^6$ ,

30

$(CH_2)_nN(COOR^6)COOR^6$ ,  $(CH_2)_nN(CONH_2)COOR^6$ ,

$(CH_2)_nN(CONH_2)CONH_2$ ,  $(CH_2)_nN(CH_2COOR^6)COOR^6$ ,

$(CH_2)_nN(CH_2CONH_2)COOR^6$ ,  $(CH_2)_nN(CH_2CONH_2)CONH_2$ .

$(\text{CH}_2)_n\text{CHR}^6\text{COR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CHR}^6\text{COOR}^6$  oder  
 $(\text{CH}_2)_n\text{CHR}^6\text{CH}_2\text{OR}^6$  und insbesondere für Hal,  $\text{CH}_2\text{Hal}$ ,  
 $\text{CH}(\text{Hal})_2$ ,  $\text{C}(\text{Hal})_3$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^6$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^6)_2$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$  oder  $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_w\text{A}$ , steht,

5

m für 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 steht und

n für 0, 1, 2 oder 3 und  
insbesonderere für 0 oder 1 steht;

10

$X^1$  für  $(\text{CHR}^7)_g$  oder  $\text{Q}-(\text{CHR}^8)_k$  steht, worin

$\text{Q}$  ausgewählt ist unter O, S,  $\text{N-R}^6$ ,  $(\text{O-CHR}^7)_g$ ,  $(\text{CHR}^7-\text{O})_g$ ,  
 $\text{CR}^9=\text{CR}^{10}$ ,  $(\text{O-CHR}^9\text{CHR}^{10})_g$ ,  $(\text{CHR}^9\text{CHR}^{10}-\text{O})_g$ ,  $\text{C=O}$ ,  $\text{C=S}$ ,  
 $\text{C=NR}^6$ ,  $\text{C}(\text{OR}^6)(\text{OR}^6)$ ,  $\text{C(=O)O}$ ,  $\text{OC(=O)}$ ,  $\text{OC(=O)O}$ ,  
 $\text{C(=O)N(R}^6)$ ,  $\text{N(R}^6)\text{C(=O)}$ ,  $\text{OC(=O)N(R}^6)$ ,  $\text{N(R}^6)\text{C(=O)O}$ ,  
 $\text{CH=N-O}$ ,  $\text{CH=N-NR}^6$ ,  $\text{OC(O)NR}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{C(O)O}$ ,  $\text{S=O}$ ,  $\text{SO}_2$ ,  
 $\text{SO}_2\text{NR}^6$  und  $\text{NR}^6\text{SO}_2$ ,

15

20 g für 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 und insbesondere für 2, 3 oder 4 steht,

k für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 und insbesondere für 1, 2 oder 3  
steht, und

25

$\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$  und  $\text{R}^{10}$  unabhängig ausgewählt sind unter für den  
für  $\text{R}^2$  bis  $\text{R}^5$  angegebenen Bedeutungen;

$X^2$  für eine Bindung oder unabhängig für  $(\text{CHR}^7)_g$  oder  $\text{Q}-(\text{CHR}^8)_k$  steht, worin

30

$\text{Q}$  ausgewählt ist unter O, S,  $\text{N-R}^6$ ,  $(\text{O-CHR}^7)_g$ ,  $(\text{CHR}^7-\text{O})_g$ ,  $(\text{O-CHR}^9\text{CHR}^{10})_g$ ,  $(\text{CHR}^9\text{CHR}^{10}-\text{O})_g$ ,  $\text{C=O}$ ,  $\text{CH}(\text{OR}^6)$ ,  $\text{C(=O)O}$ ,

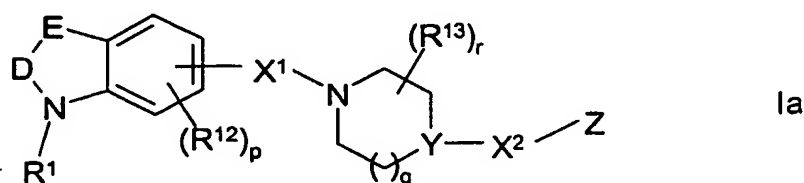
$\text{OC}(=\text{O})$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^6)$ ,  $\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(=\text{O})$ ,  $\text{S}=\text{O}$ ,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^6$  und  $\text{NR}^6\text{SO}_2$ , wobei  $g$  in  $\text{X}^2$  vorzugsweise für 1 oder 2 und  $k$  in  $\text{X}^2$  vorzugsweise für 0 oder 1 steht, und

5  $\text{R}^{12}$  unabhängig ausgewählt ist unter den von H verschiedenen Bedeutungen von  $\text{R}^4$  und insbesondere unabhängig für F, Cl, Br, I, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{C}(\text{NH})\text{NOH}$  oder  $\text{SO}_2\text{CH}_3$  steht,

10 sowie die pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere und Mischungen davon.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, ausgewählt unter Verbindungen der Formel Ia,

15



20

worin

$\text{R}^1$ , D-E und Z die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen, und  
 worin

25

$\text{X}^1$  für  $(\text{CHR}^7)_g$ , oder  $(\text{CHR}^7)_h\text{-Q-(CHR}^8)_k$  steht, worin

Q ausgewählt ist unter O, S,  $\text{N-R}^6$ ,  $(\text{O-CHR}^7)_g$ ,  $(\text{CHR}^7\text{-O})_g$ ,  $\text{CR}^9=\text{CR}^{10}$ ,  $(\text{O-CHR}^9\text{CHR}^{10})_g$ ,  $(\text{CHR}^9\text{CHR}^{10}\text{-O})_g$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}=\text{S}$ ,  
 30  $\text{C}=\text{NR}^6$ ,  $\text{CH}(\text{OR}^6)$ ,  $\text{C}(\text{OR}^6)(\text{OR}^6)$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ,  $\text{OC}(=\text{O})$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{O}$ ,  
 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^6)$ ,  $\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(=\text{O})$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^6)$ ,  $\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ,

$\text{CH}=\text{N}-\text{O}$ ,  $\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^6$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{O}$ ,  $\text{S}=\text{O}$ ,  $\text{SO}_2$ ,  
 $\text{SO}_2\text{NR}^6$  und  $\text{NR}^6\text{SO}_2$ ,

g für 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 steht,

5

h, k unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 stehen,  
und

$\text{R}^6$  unabhängig ausgewählt ist unter H, A oder Cycloalkyl mit 3  
bis 7 C-Atomen,

10

$\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$  und  $\text{R}^{10}$  unabhängig ausgewählt sind unter für den  
für  $\text{R}^2$  bis  $\text{R}^5$  angegebenen Bedeutungen;

15

Y für  $\text{CH}$ , N,  $\text{COR}^{11}$ ,  $\text{CSR}^{11}$ , einen unsubstituierten oder sub-  
stituierten spiro-verknüpften Carbocyclus mit 5 bis 7 Kohlen-  
stoffatomen oder einen unsubstituierten oder substituierten  
spiro-verknüpften 5-, 6- oder 7-gliedrigen Heterocyclus mit 1  
bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter N, S oder O, steht,

20

$\text{R}^{11}$  für H, A,  $(\text{CH}_2)_n\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$  oder Cycloalkyl mit 3 bis 7  
C-Atomen steht,

$\text{X}^2$  für eine Bindung steht oder unabhängig unter den für  $\text{X}^1$  an-  
gegebenen Bedeutungen ausgewählt ist, und bevorzugt für  
eine Bindung oder O, S,  $\text{N}-\text{R}^7$ ,  $\text{CH}_2$  oder  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  steht,

25

p, q, r unabhängig voneinander für 0, 1, 2 oder 3

30

und

Hal für F, Cl, Br oder I steht, und



$R^{12}$ ,  $R^{13}$  unabhängig voneinander ausgewählt sind unter den von H  
verschiedenen Bedeutungen von  $R^4$  und bevorzugt unab-  
hängig voneinander für Hal, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN,  
5 COOR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A,  
COR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>, S(O)<sub>w</sub>A, OOCR<sup>6</sup> und/oder C(NH)NOH ste-  
hen,

sowie den pharmazeutisch verwendbaren Derivaten, Salzen, Solva-  
ten und Stereoisomeren und Mischungen davon.

4. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, ausgewählt unter

- a) 6-{3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril;
- b) 6-{3-[4-(2,4-Difluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-  
carbonitril;
- 15 c) 6-{3-[4-(4-Fluorphenoxy)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-  
carbonitril;
- d) 4-{3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril;
- e) 4-{3-[4-(2,4-Difluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-  
carbonitril;
- 20 f) 4-{3-[4-(4-Fluorphenoxy)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-  
carbonitril;
- g) 5-{3-[4-(4-Fluorphenoxy)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-  
carbonitril;
- h) 5-{3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril;
- 25 i) 5-{3-[4-(2,4-Difluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-  
carbonitril;
- j) 5-{3-[4-(4-Cyano-phenyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-1H-indol-3-  
carbonitril;
- k) 5-{4-[3-(3-Cyano-1H-indol-6-yl)-propyl]-piperazin-1-yl}-  
30 benzofuran-2-carbonsäureamid;
- l) 5-{3-[4-(2-Oxo-2H-chromen-6-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-1H-  
indol-3-carbonitril;

- m) 5-{4-[3-(3-Cyano-1H-indol-4-yl)-propyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäureamid;
- n) 5-{4-[3-(3-Cyano-1H-indol-5-yl)-propyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäureamid
- 5 o) 5-{3-[4-(1H-Indol-4-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-1-methansulfonyl-1H-indol-3-carbonitril;
- p) 5-[3-(4-Oxo-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-yl)-propyl]-1H-indol-3-carbonitril;
- 10 q) 5-[3-(4-Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-1H-indol-3-carbonitril;
- r) 3-{1-[3-(3-Cyano-1H-indol-5-yl)-propyl]-piperidin-4-yl}-1H-indole-5-carbonsäureamid;
- s) 5-[3-(4-Chinolin-8-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-1H-indol-3-carbonitril;
- 15 t) 5-{3-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril;
- u) 1-Methansulfonyl-5-[3-(4-oxo-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-yl)-propyl]-1H-indol-3-carbonitril;
- v) 5-{3-[4-(1H-Indol-4-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril;
- 20 w) 5-{3-[4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril;
- x) 5-{3-[4-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril;
- 25 y) 3-{1-[3-(3-Cyano-1H-indol-5-yl)-propyl]-piperidin-4-yl}-1H-indol-5-carbonitril;
- z) 5-{3-[4-(6-Fluor-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril;
- aa) 5-{3-[4-(4-Fluor-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril;
- 30 bb) 5-[3-(4-Benzo[d]isothiazol-3-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-1H-indol-3-carbonitril;

- cc) 4-{1-[3-(3-Cyano-1H-indol-6-yl)-propyl]-piperidin-4-yloxy}-benzamid;
- dd) 6-{3-[4-(2-Cyano-3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril;
- 5 ee) 6-{3-[4-(4-Cyano-3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril;
- ff) 6-{3-[4-(4-Cyano-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril;
- gg) 4-[3-(4-Pyrazol-1-ylmethyl-1-piperidyl)-propyl]-1H-indol-3-carbonitril,
- 10 hh) N-(6-{4-[3-(3-Cyano-1H-indol-5-yl)-propyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-acetamid,
- ii) 5-{3-[(Pyridin-3-ylmethyl)-amino]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril,
- jj) 5-{3-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril,
- 15 kk) 5-[3-(4-Pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-1H-indol-3-carbonitril,
- ll) 5-{3-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-amino]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril
- mm) 5-{3-[4-(3-Methoxy-phenyl)-3-methyl-piperazin-1-yl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril,
- nn) 5-{3-[4-(1-Methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril,
- oo) N-(4-{1-[3-(3-Cyano-1H-indol-5-yl)-propyl]-piperidin-4-ylmethyl}-phenyl)-acetamid,
- 25 pp) 5-{3-[4-(4-Pyridin-3-yl-thiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril,
- qq) 2-{4-[3-(3-Cyano-1H-indol-5-yl)-propyl]-piperazin-1-yl}-thiazol-4-carbonsäureethylester,
- rr) 5-{3-[3-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-propylamino]-propyl}-1H-indole-3-carbonitril,
- 30

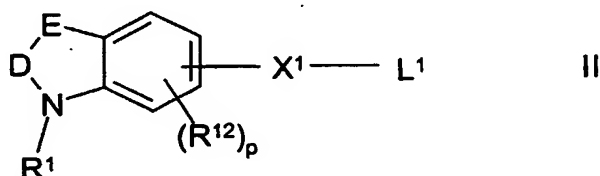
- ss) (6-{4-[3-(3-Cyano-1H-indol-5-yl)-propyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-2H-chromen-3-yl)- carbaminsäureethylester,  
 tt) 5-{3-[4-(3-Amino-2-oxo-2H-chromen-6-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril,  
 5 uu) (6-{4-[3-(3-Cyano-1H-indol-5-yl)-propyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-2H-chromen-3-yl)- carbaminsäuremethylester,  
 vv) 2-{4-[3-(3-Cyano-1H-indol-5-yl)-propyl]-piperazin-1-yl}-thiazol-4-carbonsäureamid,  
 ww) 4-[3-(3-Cyano-1H-indol-5-yl)-propyl]-piperazin-1- thiocarbonsäureamid;  
 10

sowie deren Derivaten, Salzen und Solvaten.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man  
 15

- a) eine Verbindung der Formel II

20



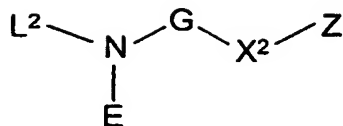
worin

25

L<sup>1</sup> Cl, Br, I, OH, eine reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe oder eine Diazoniumgruppe bedeutet und R<sup>1</sup>, D, E, R<sup>12</sup>, p und X<sup>1</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

- b) mit einer Verbindung der Formel III umsetzt,

30



III

worin

- 5             $L^2$  H oder ein Metallion bedeutet und E, G,  $X^2$  und Z die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

und gegebenenfalls

- 10           c) die erhaltene Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

6. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach  
15           Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

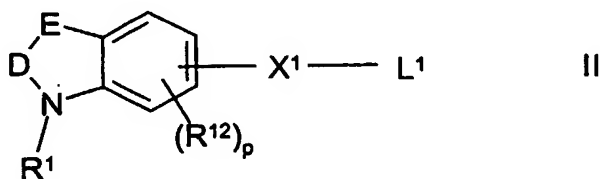
- 20           7. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder eines ihrer Solvate.

- 25           8. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel.

9. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze als exzitatorische Aminosäuren-Antagonisten.  
30

10. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Glycin-Transporter-Inhibitor.
- 5 11. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als exzitatorische Aminosäuren-Antagonisten zur Bekämpfung von neurodegenerativen Erkrankungen einschließlich cerebrovaskulären Krankheiten, Epilepsie, Schizophrenie, der Alzheimer-, der Parkinson- bzw. der Huntington-Krankheit, cerebralen Ischämien, Infarkten oder Psychosen.
- 10 12. Verwendung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe und/oder Therapie von Erkrankungen, bei denen 5HT eine Rolle spielt.
- 15 13. Verwendung der Verbindungen nach Formel I entsprechend Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Erkrankungen ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend Depression, Schlaganfall, cerebrale Ischämien, extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen von Neuroleptika sowie des Morbus Parkinson, Alzheimer Krankheit, amyotrophe Lateralsklerose, Hirn- und Rückenmarkstraumata, Zwangsverhalten, Schlafstörungen, tardiver Dyskinesien, Lernstörungen, altersabhängiger Erinnerungsstörungen, Essstörungen wie Bulimie und/oder Sexualfunktionsstörungen.
- 20 14. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Schizophrenie, Depression, Demenz, Parkinsonschen Krankheit, Morbus Alzheimer, Lewy Bodies Dementia, Huntington, Tourette
- 30 Syndrom, Angst, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, neurodegenerativen Erkrankungen und anderen kognitiven Beeinträchtigungen, sowie Nikotinabhängigkeit und Schmerzen.

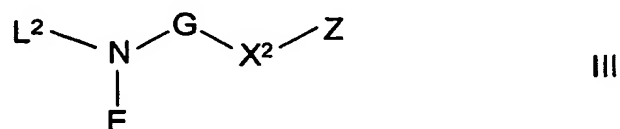
15. Verwendung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von neurodegenerativen Erkrankungen einschließlich cerebrovaskulären Krankheiten, Epilepsie, Schizophrenie, der Alzheimer-, der Parkinson- bzw. der Huntington-Krankheit, cerebralen Ischämien, Infarkten oder Psychosen.
16. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen zur Bekämpfung von neurodegenerativen Erkrankungen einschließlich cerebrovaskulären Krankheiten, Epilepsie, Schizophrenie, der Alzheimer-, der Parkinson- bzw. der Huntington-Krankheit, cerebralen Ischämien, Infarkten oder Psychosen.
17. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze und/oder eines ihrer Solvate zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.
18. Verbindungen der Formel II



worin

L<sup>1</sup> Cl, Br, I, OH, eine reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe oder eine Diazoniumgruppe bedeutet und R<sup>1</sup>, D, E, R<sup>12</sup>, p und X<sup>1</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

5 19. Verbindungen der Formel III



10

worin

L<sup>2</sup> H oder ein Metallion bedeutet und E, G, X<sup>2</sup> und Z die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

15

20

25

30